Vol. III Aprile 1931 - A. IX Fasc. IV

SOCIETÀ INTERNAZIONALE DI MICROBIOLOGIA

BOLLETTINO

DELLA

SEZIONE ITALIANA

SOMMAIRE

SOCIETÀ INTERNAZIONALE DI MICROBIOLOGIA

SEZIONE ITALIANA

Segue ELENCO DEGLI ADERENTI.

306. – ALESSANDRINI prof. ALESSANDRO - Via Palermo 58, *Roma.*
307. – BARELLI dott. LUIGI - Via Visconti Venosta 5, *Milano.*
308. – BIANCHI dott. LUIGI - Ospedale S. Matteo, *Pavia.*
309. – CASOTTI dott. LUIGI - Via Roma 25, *Torino.*
310. – CRISPOLTI dott. ENRICO - R. Clinica Ostetrica, *Perugia.*
311. – D'ANTONA dott. DOMENICO - R. Istituto d'Igiene, *Siena.*
312. – DENES dott.sa ROSITA - Laboratorio Provinciale d'Igiene, *Rovigo.*
313. – DI PRINZIO dott. ANGELO - Via delle Botteghe Oscure 47, *Roma.*
314. – FAVIA dott. NICOLA - Via Piemonte 101, *Roma.*
315. – GRONCHI dott. VIRGILIO - Piazza S. Eufemia 4, *Modena.*
316. – LANFRANCHI dott. FLORIANO - Via Filopanti 5, *Bologna.*
317. – MELA dott. BENEDETTO - Via Po 25, *Torino.*
318. – NASTASI dott. ANTONINO - Ospedale Coloniale, *Tripoli.*
319. – OLIVI dott. GIROLAMO - Via Canova 70, *Treviso.*
329. – PALTRINIERI dott. SEBASTIANO - Via Filopanti 5, *Bologna.*
321. – PAMPANA dott. EMILIO J. - Via Palermo 58, *Roma.*
322. – PATANÈ dott. CARMELO - Ospedale Militare, *Milano.*
323. – RICCI dott. FRANCESCO - *Larino* (Campobasso).
324. – SABATUCCI dott. MARIO - Via Palermo 58, *Roma.*
325. – SAMPIETRO prof. GAETANO - Viale Regina Margherita 270, *Roma.*
326. – TENEFF dott. STEFANO - Via Principe Tomaso 7, *Torino.*
327. – VERATTI prof. EMILIO - Istituto di Patologia Generale R. Università, *Pavia.*

AVVISO

Sono in vendita le annate arretrate del Bollettino della Società Internazionale di Microbiologia, Sezione Italiana, al prezzo di Lit. 30 per l'Italia e Colonie e di Lit. 50 per l'Estero.

Per le ordinazioni rivolgersi alla Redazione: Via Darwin 20, Milano.

III° CONGRESSO NAZIONALE DI MICROBIOLOGIA

Nei giorni 19-20-21 aprile, come era stato annunziato, ha avuto luogo in Milano, presso la Sezione Universitaria dell'Istituto Sieroterapico Milanese, il III Congresso Nazionale di Microbiologia. Oltre un centinaio di Soci venuti da varie città parteciparono alle sedute del congresso, che riuscirono oltre modo interessanti. Larga la partecipazione dei Professori Universitari, rappresentanti le principali Scuole Italiane nel campo della Batteriologia, della Patologia Generale e dell'Igiene.

Il presidente della Sezione Prof. Serafino Belfanti, accolto da vivi applausi, inaugura il Congresso pronunciando il seguente discorso di apertura:

Consoci,

Il III Congresso della nostra Società si riunisce per la seconda volta in quest'Aula dove sono lieto di porgerVi il saluto a nome del Comitato ordinatore e dell'Istituto che io dirigo, il quale è onorato di ospitarVi.

Ma il maggiore compiacimento che provo in questo momento, è quello che mi viene dal constatare come il nostro Convegno sia riuscito numeroso per le adesioni ricevute e sopratutto ricco ed interessante per il programma dei nostri lavori.

Questo sta ad affermare come la scienza che noi serviamo continui ad avere nuovi ed appassionati cultori e come la nostra Associazione possa riuscire utile ad essa; constatazione questa che conforta con me, quelli fra Voi che mi sorressero nei dubitosi momenti della sua fondazione. Il programma dei lavori non permette che ci si dilunghi in discorsi, nè sarò io a dolermene.

È necessario tuttavia che riassuma, sia pure in brevi parole, l'attività della nostra Sezione nell'anno testè decorso.

Desidero però prima porgere un ringraziamento speciale ai Colleghi che con disagio e spese hanno gentilmente accettato di venirci a riferire sugli importanti temi prescelti per le relazioni.

Quest'anno la nostra Segreteria è riuscita a farVi avere da qualche giorno le bozze di stampa delle relazioni e delle comunicazioni, il che faciliterà la discussione degli argomenti, discussione che dovrebbe costituire la parte più importante della nostra riunione per essere proficua.

Il fatto più saliente dell'annata decorsa fu il Congresso di Parigi.

Dal nostro Bollettino avete già appreso il contributo scientifico portato colà dalla Sezione Italiana, e quale impressione abbia suscitato fra i Colleghi di tutto il mondo la nostra giovane Sezione.

In quella importante riunione Internazionale si ebbe campo di constatare la grande utilità ed il prestigio che ne era venuto dall'aver fondata la nostra Associazione tra i microbiologi italiani.

La vitalità della nostra Società è dimostrata poi dal numero dei Soci che vanno tutto dì aumentando e che ha raggiunto in questi giorni il non esiguo numero di 320. raggruppando ormai la maggior parte degli studiosi delle più importanti scuole nostre.

Mi duole invece dover affermare che la collaborazione al Bollettino della Società non è ancora quella che sarebbe desiderabile.

Nel 1930 infatti non si ebbe un notevole incremento nel numero dei lavori pubblicati rispetto al 1929.

Evidentemente non tutti i nostri Soci hanno compresa la grande importanza della nostra pubblicazione, la quale per la diffusione che essa ha all'Estero è la migliore garanzia che l'attività scientifica nostra sia adeguatamente conosciuta dagli studiosi stranieri.

L'utilità di essere riusciti a riunire in un solo giornale i lavori di microbiologia italiani è evidentemente apprezzata ed utilizzata dai maggiori giornali dell'Estero, poichè tutti i lavori pubblicati sul nostro Bollettino sono stati recensiti per esempio dal «Biological Abstracts», come pure sono stati largamente citati sul «Bull. Inst. Pasteur» e sul «Central. f. Bakter.», sul «Bull. Off. International d'Hygiene» ecc.

Altro segno della considerazione con la quale si segue la nostra attività è la frequente richiesta del nostro giornale da parte di importanti Istituti scientifici stranieri.

Ho voluto rammentare a Voi brevissimamente soltanto questi dettagli del lavoro della nostra Segreteria, allo scopo di tornare sull'argomento centrale, sull'idea cioè fondamentale che ci ha riuniti in questa nostra Associazione, quella cioè di far conoscere sopratutto allo studioso straniero quanto largo contributo dia la scienza italiana alla microbiologia.

Noi siamo persuasi infatti che solo accentrando in un unico organo le note preventive od i riassunti dei lavori che compariscono poi nei svariati giornali della materia e di specialità affini, si può ovviare al danno che

deriva appunto alla scienza italiana per l'eccessivo numero dei nostri periodici.

I risultati finora ottenuti sono buoni e tutto ci fa sperare che nei prossimi anni questa azione vivificatrice che noi perseguiamo avrà un esito felice.

Ce lo auguriamo per l'amore che portiamo alla nostra Sezione ed alla nostra Patria e per il desiderio di quel prestigio che gliene verrà certamente dal riconoscimento dell'operosità dei suoi figli.

Con questi pensieri ed inviando l'omaggio deferente alle Autorità Statali che noi volutamente abbiamo desiderato di non disturbare, ma che pure non presenti devono ricevere il segno della nostra devozione, apro questo III Congresso.

Dopo l'applaudito discorso del Prof. Belfanti si iniziano senz'altro i lavori del congresso con la relazione del Prof. Luigi Montemartini. Nel pomeriggio e nei giorni seguenti si è svolto il ricco programma di relazioni e comunicazioni, reso maggiormente interessante per le ampie discussioni.

I Prof. Lustig, Valagussa, Casagrandi, Orsi hanno proposto il seguente ordine del giorno che è stato approvato all'unanimità:

«Il III Congresso Italiano di Microbiologia, udite le relazioni dei Prof. Pepeu e Maggiora plaude all'azione svolta fino ad ora dalla Direzione Generale della Sanità Pubblica, indirizzata alla diffusione della pratica della vaccinazione antidifterica a mezzo dell'anatossina di Ramon, a fa voti perchè tale metodo vaccinale venga generalizzato con quelle garanzie, tanto nella produzione dell'anatossina quanto nella cernita dei soggetti da vaccinarsi, che valgano a volgarizzare il più possibile questo utilissimo mezzo di difesa preventiva contro l'infezione difterica».

Alla fine dei lavori viene presentato dai Prof. Luigi Montemartini e Vittorio Puntoni il seguente Ordine del Giorno:

«Il III Congresso della Sezione Italiana della Società Internazionale di Microbiologia avanti di chiudere i propri lavori, rilevando l'importanza assunta dalla micologia nella patologia vegetale ed animale, e le difficoltà che si riscontrano per lo studio sistematico, biologico e fisiologico dei miceti, considerando che l'Italia per merito del grande micologo Saccardo e con le sue scuole ha tenuto per il passato un posto d'onore fra tutti i paesi nello studio della micologia, tenendo presente che la micologia, come scienza autonoma trova all'Estero un sempre maggiore incremento negli Istituti Universitari e Statali, fa voti perchè le facoltà di Scienze sviluppino l'insegnamento ufficiale di questa disciplina».

L'Ordine del giorno, posto in votazione, viene approvato all'unanimità.

Al termine dell'ultima seduta il Prof. Azzi, Segretario Generale, ha presentato ai Soci, riuniti in Assemblea, il bilancio dell'annata decorsa illustrandolo nei suoi particolari. Riportiamo il prospetto del bilancio che è stato approvato per acclamazione.

ATTIVITÀ.

N. 309 quote sociali a Lit. 10	L.	3.090
N. 30 quote iscrizione II Congresso	»	750
Incassi per pubblicità	»	1.500
Versate dall'Istituto Sieroterapico Milanese quale concorso copertura maggiori spese	»	57.192
Totale entrate ...	L.	62.532

PASSIVITÀ.

Spese di traduzione	L.	5.650
Spese di stampa Bollettino	»	31.332
Spese di stampa bozze e atti Congresso 1930 .	»	13.000
Circolari, stampati, cancelleria	»	1.285
Spese postali	»	11.265
Totale uscite	L.	62.532

La cronaca dettagliata del Congresso sarà raccolta nel volume degli Atti unitamente al testo delle relazioni e comunicazioni ed alla relativa discussione. Nel Bollettino pubblicheremo, a partire da questo numero, le relazioni e le comunicazioni tradotte in francese e raggruppate entro i limiti del possibile per argomento.

CUCCO GIAN PIETRO – **Les saprophytes pendant le cours d'une infection aigüe (fièvre typhoïde).**

On ne sait pas encore si, pendant le cours d'un processus infectieux aigu, subaigu ou chronique, à coté des symptômes qui le caractérisent, il peut aussi y avoir l'action des germes saprophytes généralement présents dans les cavités naturelles de l'organisme; ces germes toutefois, dans le quadre général de l'infection, n'ont pas l'importance des agents d'une infection secondaire. Les recherches sur ce sujet font défaut, tandis qu'il y en a un grand nombre sur le pouvoir de défense humoral que l'organisme possède contre les germes pathogènes spécifiques. En conséquence il m'a semblé intéressant d'étudier le comportement des réactions immunitaires vers les germes banaux.

Les recherches furent faites sur des malades de fièvre typhoide: cette maladie a un cours généralement typique et d'une durée assez longue pour que les conditions de l'organisme puissent éventuellement se modifier par rapport à la flore microbienne habituelle. En outre la fièvre typhoïde a un passage très net entre l'état de maladie et les conditions « quo ante »; pour les cas que j'ai étudiés, ce passage fut toujours très marqué, car tous les sujets observés étaient auparavant cliniquement sains. Ce fait permet de faire les observations à des périodes très différentes entr'elles, sous tous les rapports. Tout dernièrement Pfalz a démontré que les pouvoirs de défense, et spécialement l'index de la bactéricidie, sont considérablement augmentés par les substances proteïques spécifiques et aspécifiques: en conséquence pour ne pas altérer artificieusement le cours de la défense humorale, la thérapie d'aprés la quelle on traîta les sujets dont il est quéstion ici, ne fut point conduite dans le sens de modifier ou d'interrompre le cycle de la maladie, mais n'eut pour seul but que d'aider les défenses naturelles de l'organisme. Afin de se rendre compte des différents aspects du problème de la défense humorale de l'organisme, on étudia systématiquement le pouvoir bactéricide, le pouvoir phagocytaire, et le pouvoir d'agglutination, soit du sang soit du sérum, de chaque germe aspécifique isolé, en cultures pures, de la cavité orale, des matières fécales et de ceux qu'il fut éventuellement, possible d'isoler des urines prélevées stérilement. Les germes furent isolés le plus tôt possible, à peine on put diagnostiquer d'une façon assez sûre qu'il était question de la fièvre typhoïde: d'après le cours de la maladie si par hasard il n'était pas question de le fièvre typhoïde, on continuait ou on cessait les recherches.

Le but que l'on s'était proposé était de déterminer, en faisant des expériences pendant les différentes périodes de la maladie, des données fournissantes la physionomie caractéristique de la courbe humorale: en

général on fit un « minimum » de trois recherches pour chaque cas. La première expérience était faite à peine on disposait des germes isolés en cultures pures (lorsque les recherches, pour en établir l'identité d'après les méthodes bactériologiques habituelles étaient encore en cours) et coïncidait avec la période d'état de la maladie (au commencement du second septénaire). La deuxième expérience était faite à la fin de la période fébrile, lorsque la réaction immunitaire était à son « maximum » et la fièvre en train de tomber (généralement pendant la période amphibocique de Wubderlich). La troisième ecpérience, enfin, était faite en des conditions nettement et profondément différentes, c'est à dire lorsque le malade était déjà entré en pleine convalescence, un mois après la fin de la période fébrile.

Pour deux des cas étudiés, en outre, cas dont la période fébrile dura plus longtemps que d'habitude, il fut possible de faire une expérience de plus et précisément entre la deuxiéme et la troisième. On ne peut établir sans difficulté la valeur que l'on doit attribuer à la preuve de la *bactéricidie* car on ne peut reproduire « in vitro » d'une façon exacte, les phénomènes qui ont lieu « in vivo »: de nombreuses objections et critiques peuvent donc être faites à cette expérience. Mais, malgré tout, on ne peut lui enlever toute sa valeur si l'on prend soin de l'interpréter avec une certaine largeur.

Il m'a donc semblé utile pour définir d'une façon plus exacte le degrès et la direction des variations des pouvoirs de défense de l'organisme, d'étudier d'un point de vue général les pouvoirs bactéricides des germes banaux, indépendemment de leur type, pendant les différentes périodes de la maladie et pendant la convalescence.

Les modifications du pouvoir bactéricide que l'on étudie ici, ne regardent point les povuirs spécifiques de défense vers les germes pathogènes, mais sont en rapport avec les germes saprophytes, qui sont souvent les mêmes pour différents individus; la somme des index obtenus pour tous les germes isolés, divisée par le nombre de ces germes, nous fournira donc un rapport unitaire qu'il sera possible d'appliquer à tous les cas.

Ce rapport pourra être défini comme le *pouvoir bactéricide global*.

D'après ce point de vue on pourra dire que:

1) Il y a un *pouvoir bactéricide global* pour les germes banaux, dont les valeurs sont comprises entre des limites peu éloignées pour le même individu: ces limites, toutefois, varient considérablement d'un sujet à un autre;

2) Pour quelques uns des cas de fièvre typhoïde étudiés, le pouvoir bactéricide global vers les germes banaux, augmenta fortement depuis le commencement jusqu'à la fin de la maladie.

3) Pour d'autres cas, au contraire, on observa le phénomène con-

traire le pouvoir diminuait à mesure que l'on s'avançait vers la convalescence.

4) Enfin pour un troisième groupe de cas le pouvoir bactéricide global n'accusa que de légères oscillations pendant les différentes périodes, de façon à pouvoir être considéré constant et non influencé par l'état de maladie ou de santé de l'individu.

Pour ce qui en est du pouvoir phagocytaire on peut affirmer que, généralement l'activité des leucocytes est plutôt forte et, semble-t-il, plus marquée pendant la maladie et pendant la période immédiatement succesive que sur le sujet sain: il semble donc qu'en augmentant les taux des substances immunisantes dans le sang l'activité leucocytaire en résulte aussi plus marquée.

Wigodtschikoff est aussi de cette opinion: il observa en effet sur les animaux que l'immunisation vers un germe pathogène quelconque activait la phagocythose vers les corpuscules indifférents et vers les germes aspécifiques.

De la même façon dont on a obtenu le pouvoir bactéricide global, on peut établir un pouvoir phagocytaire global, qui augmente généralement d'une façon considérable avec les progrès de la maladie et en allant vers la convalescence.

Pour l'agglutination les expériences ont toujours fourni des résultats négatifs. Toutes ces recherches induisent à exclure que les germes banaux soient capables de produire des réactions humorales telles, que l'on puisse les considérer comme spécifiques. L'augmentation du pouvoir bactéricide et du pouvoir phagocytaire dépendent de l'augmentation générale de l'activité de défense de l'organisme.

Institut de Bactériologie et d'Immunologie de l'Université Royale de Turin. Laboratoire pour les recherches scientifiques de l'Hôpital « Maria-Vittoria », Turin.

BONANNO A. M. – **Recherches sur le pouvoir bactéricide et sur le pouvoir d'inhibition du sang vers la mico-bactérie du tubercule.**

En continuant les recherches faites tout dernierèment par C. Verdina il m'a semblé être le cas d'y associer l'étude de la cuti-réaction à la tuberculine et l'étude du phénomène d'inhibition du sang vers la même micobactérie dont la description a été donnée par Meissner.

D'après cet Auteur, en effet, le sang « in toto » favorise ou empêche, selon les cas, le développement des colonies microscopiques isolées de la micobactérie du tubercule répandues dans l'épaisseur du coagulum.

Pour l'étude du pouvoir d'inhibition on met en présence, dans des tubes capillaires fermés à la flamme, une quantité fixe de sang défibriné et de la suspension des bactéries. Cette suspension est preparés en laissant détremper une certaine quantité de la micobactérie dans un mélange de bouillon de viande et de solution physiologique, et en triturant le tout, pendant longtemps, dans un mortier stérile d'agate.

Le contenu coagulé d'un certain nombre de tubes capillaires est en suite soufflé sur des verres, après avoir été laissé pendant 24 heures au thermostate: la coloration se fait ensuite. En outre le contenu d'autres tubes capillaires, laissé au thermostate pendant le même laps de temps, est soufflé sur des verres stériles. Ceux-cit sont ensuite introduits dans des capsules de Pétri, dont on ferme le bords avec de la plastiline; on a soin de les disposer en plan avec l'aide de baguettes de verre. On les laisse au thermostate pendant dix jours. Le rapport entre le nombre (p. c.) des germes disposés par groupe ou isolés sur le matériel laissé pendant 24 heures au thermostate, et le nombre de germes présents sur le matériel tenu pendant dix jours (au thermostate) fournit l'index d'inhibition.

On considère le phénomène d'inhibition comme étant positif lorsque le nombre des groupes de 3-4 bactéries, ou des groupes contenant plusieurs germes, sur le matériel tenu au thermostate pendant 10 jours, ne dépasse pas celui présent sur le materiel laissé au thermostate pendant 24 heures.

Pour une étude plus approfondite j'ai compté les centaines de germes en les disposant par groupes selon leur distribution, de la même façon dont, en hématologie, on détermine la formule d'Arneth; j'ajoutais aux valeurs ainsi trouvées le nombre, p. cent, des groupes contenant plus de quatre bactéries.

Le pouvoir bactéricide a été déterminé en confrontant le développement de la micobactérie c'est à dire en semant, sur du milieu de Pétroff, une quantité fixe de sang et de suspension de bactéries a peine mis en contact entr'elles et après avoir laissé le tout au thermostate pendant cinq heures a 37°.

Je ne citerai ici que les resultats obtenus pour 45 sujets sur le nombre total de 85 qui furent etudiés: ils étaient frappées de différentes maladies. Ces résultats me semblent assez satisfaisants. La cutiréaction à la tuberculine fut positive pour 24 cas.

Pour 35 cas le sang démontra de posséder un pouvoir bactéricide d'intensité variable, sur la micobactérie.

Le phénomène de l'inhibition, comme il a été proposé par Meissner, ne fut positif que pour 14 cas.

A propos des rapports existant entre le pouvoir bactéricide et le pouvoir d'inhibition du sang, on observa qu'en 25 cas, le premier étant positif le second était negatif, tandis que pour dix cas, il fut positif.

On eut en outre une concordance encore plus etroite entre la cutiréaction à la tuberculine et le pouvoir bactéricide, et entre al cutiréaction et le pouvoir d'inhibition.

D'après les recherches faites sur le pouvoir d'inhibition proposé par Meissner, en exceptant les resultats moins caractéristiques et ne concordant avec la cutiréaction à la tuberculine et avec le pouvoir bactéricide que dans un nombre de cas assez restreints, il semble que la signification de la méthode de Meissner n'est pas celle que son Auteur lui attribue.

D'aprés Meissner, en effet, le fait d'observer des groupes plus ou moins nombreux d'éléments de la micobactérie du tubercule dans le sang « in vitro », signifie que les germes se sont multipliés, tandis que mes recherches semblent prouver que les groupes de bactéries sont produits par des phénomènes d'agglutination.

Institut de Bactériologie et d'Immunologie de l'Université Royale de Turin. Laboratoire des Recherches Scientifiques de l'Hôpital « Maria-Vittoria ».

BATTAGLIA M. – **Méthode de conservation et d'emploi du bacille de la tuberculose humaine et bovine sélectionné, pour la vaccinothérapie.**

Le virus tuberculeux, que je viens d'avoir sélectionné il y a quatre ans dans les cultures *in vitro*, perd sa virulence, qui est déjà fort atténuée, quand on en fait le repiquage de culture en culture; par contre, lorsqu'on le transplante d'un cobaye à l'autre il acquiert encore, lentement, sa virulence jusqu'à devenir excessivement virulent. Tout cela montre que ce virus suit le comportement biologique du virus tuberculeux.

Pour cette expérience il était indispensable de trouver un moyen qui nous aurait permis de garder constamment sa virulence très atténuée; il fallait en somme que cette propriété innée dans ce virus tuberculeux sélectionné, ne fût pas perdue, et cela précisément dans le but pratique de la vaccino-thérapie de la tuberculose humaine et bovine. Il est inutile de faire remarquer que la voie très longue et très compliquée, par laquelle je suis parvenu à cette sélection, serait absolument impossible pour la vie de l'homme; tandis que celle qui nous met à même de conserver ce virus dans le cobaye, réussit pratiquement utile. Mais elle aussi ne manque pas de lenteur: en effet, il faut porter les organes du cobaye, où demeure le virus en question, en du bouillon glicériné et, ensuite, de ce dernier en de l'agar glicériné; le virus ne doit jamais être transplanté — comme j'ai dit plus haut — d'un cobaye à l'autre. Ce pendant, pour en faire la

culture du cobaye, il faut appliquer cette méthode après quatre ans, car, de cette manière, le virus garde constamment sa virulence originaire très atténuée.

Or, la méthode la plus simple, pratique et efficace, est la conservation du virus en de la glicérine neutre, très pure, stérile (en intercalant toujours après quatre ans — ainsi que je viens de le dire — le passage dans le cobaye) et en suivant le procédé que voici: lorsqu'on emploie le bouillonculture pour le traitement vaccino-thérapique, il reste au fond de l'éprouvette un enduit spécial soit pour la couleur, soit pour la consistance; quand on observe cet enduit au microscope, moyennant l'immersion homogène, on constate qu'il est constitué par un feutre formé par plusieurs corps bacilliformes, entrelacés d'une façon très épaisse; on laisse alors tomber sur cet enduit, toujours dans la même éprouvette et moyennant toutes les précautions qu'on emploie pour les cultures pures, un doigt transverse de glicérine stérile; on verra que l'enduit cultural surnage nouvellement à cause des caractères qui sont propres au bacille tuberculeux *Kochi* sélectionné. Par cela, le tout étant gardé à l'obscurité et à température ambiante, se conservera pour un temps indéfini.

D'après mon expérience qui remonte à quelques années, j'ai renoncé à suivre la méthode de fermeture des cultures *in vitro* du bact. tub. *Kochi* moyennant le petit bouchon en caoutchouc, puisque j'ai vu qu'entre la surfage du tampon de coton et ce bouchon il se formait une chambre d'air, où je trouvais facilement des moisissures, dont les hyphes infiltraient souvent le coton du tampon de l'éprouvette. C'est pourquoi je ferme maintenant les cultures, en employant le procédé qui suit: je rechauffe à la flamme l'embouchure du tube à cultures; puis, après avoir passé à la flamme le tampon de coton, je ferme l'éprouvette et ensuite je la porte nouvellement à la flamme, jusqu'à ce que tout le coton constituant le tampon devienne d'une couleur chataîne et, à sa surface, d'une couleur noir-charbon; après cela, avant que toute l'extrémité supérieure du tube à cultures se refroidit, je l'enveloppe avec du papier buvard, de manière que ce dernier, en se refroidissant, puisse adhérer parfaitement au tube même; je l'y maintien à l'aide d'un anneau de caoutchouc ordinaire et, dans le but d'un contrôle, j'applique mon cachet dans le gros plis externe du papier buvard.

Pour la vaccino-thérapie je pratique, dans le tissu sous-cutané, une première injection à la dose d'un million de bac. tub. *Kochi* sélectionnés, ou même de deux millions, suivant l'entité de la lésion ou la masse de l'animal, et, pendant la prériode d'une semaine, j'arrive à injecter cinq huit millions; au bout de la première semaine j'atteigne, graduellement, la dose de vingtquatre et parfois même de trente-deux millions. Lors des premières injections on obtient une réaction fébrile de courte durée;

dans les injections successives la température physiologique augmente à peine de quelque dixième, pendant trois ou quatre heures; je n'ai jamais constaté l'apparition de troubles sériques alarmants ou importuns, consécutifs à cette injection.

Afin de garder l'état vaccinal, il est bon de pratiquer, pendant la première année, deux autres injections à la dose de huit à dix millions de bac. tub. Kochi sélectionnés, distanciées par un long délai.

Pour la vaccino-thérapie, il faudra s'arrêter, suivant la forme clinique, à l'injection de vingt-quatre ou de trente-deux millions, et répéter cette injection chaque semaine, pour trois mois consécutifs, du moins.

Pour ce qui se rapporte au comment ce bacille sélectionné agit d'une façon soit vaccinante, soit thérapique, nous laisserons de côte toutes les innombrables hypothèse qui pourraient se présenter facilement, surtout à propos du traitement et de la vaccino-thérapie des maladies infectieuses en général, car, d'après des expériences de plusieurs années, nous sommes à même d'affirmer que dans l'organisme on a une formation corpusculaire sanguine répétée et constante. Lorsque le nombre des érithrocytes augmente, on a aussi l'augmentation des lymphocytes et des leucocytes; avec l'augmentation de l'hémoglobine on a celle des plaquettes qui, néanmoins, ne dépassent jamais de beaucoup la borne normale, et l'on peut dire que chez l'animal atteint de tuberculose il y a, jusqu'à un certain point, l'atténuation des toxiques tuberculeux; cela arrive vraisemblablement parce que le bacille neuf et vivant, qu'on introduit dans l'organisme, actire et fixe ces toxiques, de sorte que l'organisme va éliminer les uns et les autres, le bacille possédant, peut-être, un pouvoir pexique et lytique à la fois.

Institut de la Première Clinique de Chirurgie
de la R. Université de Naples.

ZIRONI A. – **Sur l'hyperréceptivité spécifique aux infections.**

(Relation au III Congrès Italien de Microbiologie de Milan).

Pour hyperréceptivité spécifique aux infections l'on désigne l'aptitude particulière à s'infecter avec des microrganismes déterminés, aptitude acquise par l'introduction unique ou répétée, par voie parentérale, des antigènes des germes respectifs et réalisée tantôt par l'infection spontanée, tantôt par l'inoculation artificielle (Zironi).

Cette hyperréceptivité aux infections a été dèmontrée expérimentalement, par nombre de rechercheurs, qui, pourtant, ne lui ont pas attribué une grande importance, étant enclins à considérer le résultat

spécial de leurs expériences comme l'effet d'un cas, comme l'exception à la grande loi, basée sur une quantité imposante de faits, suivant laquelle l'introduction d'antigènes microbiens par la voie parentérale, donne lieu à l'apparition d'une immunité.

Mais, puisqu'en observant des règles expérimentales données, les deux phénomènes (hyperréceptivité spécifique et immunité) peuvent être volontairement déterminés, il faut conclure qu'ils présentent — comme phénomènes — le même intérêt pour la considération attentive du rechercheur, d'autant plus que l'importance de l'un de ces faits n'est peut être pas inferieure à celle de l'autre et qu'on doit invoquer tous les deux chaque fois qu'on tâche d'expliquer la pathogénèse et la modalité de guérison des infections.

Mais, tandis qu'à l'appui et à l'épruve d'un de ces phènomènes il y a toute une littérature immunologique, les épreuves à la faveur de l'autre sont bien plus limitées, le nombre des AA. qui s'en sont occupés expressèment étant tout à fait restreint; et c'est ainsi que, même en des Traités tout à fait récents, l'hyperréceptivité n'a pas trouvé droit de citation et on l'accepte avec difficulté comme sujet de discussion. Si l'on veut en étendre la connaissance dans le domain médical, et entraîner les savants à analyser cet argument d'immunologie et à définir toute la série de rapports par lesquels il est lié aux autres sujets qui font partie de cette matière complexe et difficile, il est nécessaire d'exposer analytiquement les faits pour arriver à formuler la loi qui les réunit et dont ils sont les preuves, et pour passer ensuite à l'étude, pour le moment à peine esquissée, des rapports existants entre l'hyperréceptivité et les autres manifestations de l'allergie.

Lèpre.

I. – Charles Nicolle (1906). La première inoculation de matériel lépreux humain (le 28 novembre 1904) pratiquée à un singe (*macacus sinicus*) provoque, après une période d'incubation de 62 jours, le développement d'un nodule qui persiste, en diminuant de suite, pour 56 jours. Lors de la deuxième injection pratiqueé le 18 mars 1905 avec du matériel provenant du malade qui avait déjà fourni le premier matériel, on remarque à bout de 13 jours d'incubation, l'apparition d'un nodule qui persiste 98 jours.

Après la troisième injection (2 mai 1905) de matériel riche en bacilles de Hansen, provenant d'un autre lépreux, on voit l'apparition rapide, presque immédiate, d'un nodule qui atteint son développement maximum en 33ème journée et qui guérit vers la 63ème.

Le 28 de novembre 1904, Nicolle pratique sous la peau de la région périauriculaire d'un macacus mâle d'un espèce indéterminée la première

injection de matériel lépreux, suivie, après une période d'incubation de 62 jours, par la formation d'un nodule qui atteint son développement maximum à l'huitième journée et qui guérit à bout de 29 jours environ. La deuxième inoculation pratiquée chez le même singe, le 18 mars 1905, produit, après 21 jours d'incubation, l'apparition d'un petit nodule qui s'accroît jusqu'à la dixième journée et qui rétrogresse jusqu'à disparaître à bout de 47 jours. La troisième inoculation (2 mai 1903) est suivie, après 6 jours d'incubation, par la production d'un nodule sous-cutané qui atteint son volume maximum vers la 12ème journée, pour disparaître à la 56ème. La quatrième injection (15 novembre 1905) donne lieu, à bout de 15 jours, à l'apparition d'un nodule sous-cutané dans la région inoculée (angle externe de l'oeil) suivie, après un mois, par le développement de nodules dans le pavillon de l'oeil. Ces derniers guérissent en 32 jours, tandis que le nodule principal croît jusqu'à la 50ème journée et disparaît seulement à bout de 150 jours.

La cinquième injection (15 avril 1906) provoque la formation d'un nodule déjà au deuxième jour. Successivement le singe devient cachetique et meurt. À l'autopsie on ne constate pas la lèpre dans ses organes.

Les inoculations pratiquées chez d'autres singes ont donné des résultats incertains. Comme conclusion de son travail, l'A. admet d'avoir démontré:

1° que les singes inférieurs ont un léger degré de sensibilité vis-à-vis de l'inoculation de matériel lépreux;

2° que la sensibilité augmente lors des injections successives de matériel virulent.

II. – Nicolle et Blaizot (1910) confirment les données obtenues précédemment par Nicolle. En comparaison de tous les autres singes, le chimpanzé est le plus sensibile au matériel lépreux et les lésions présentent, chez lui, une certaine tendance à la diffusion, tout en ne parvenant jamais à se généraliser, malgré les sensibilisations répétées.

III. – Silberschmid W. (1919), pendant deux années, pratique 57 injections de pus lépreux dans un singe (Pavian). Les premières donnent des réactions après une longue période d'incubation (plus de trois mois); les successives sont suivies régulièrement par l'apparition de nodules ou de cordons fibreux à bout de 8 jours d'incubation et même de 3-4 jours seulement. Les lésions disparaîent en 6-8 semaines.

IV. – Sugai (cité par Jadassonh dans le chapître « Lèpre » du Traité de Kolle et Wassermann, 5ème Volume, 2ème édit), constate que des cobayes qui n'ont pas réagi à la premiére injection d'émulsion de lèpre, tombent malades ou mêmes succombent, en présentant quelques nodules lépreux et cachexie lors de la deuxième inoculation pratiquée deux-trois semaines après la première. Par contre, les souris « danseuses » du Japon

se montrent sensibles mêmes à partir de la première injection de matériel lépreux et encore plus lors des inoculations successives.

V. – Much (1912), en collaboration avec Leschke, a injecté à des cobayes immunisés moyennant des bacilles de la tuberculose, les bacilles de la lèpre obtenus par moyen de l'antiformine des nodules lépreux dans lesquels, vraisemblablement, presque tous ces bacilles étaient morts. La quantité de germes inoculés a été très petite. Dans les contrôles les bacilles ont été réabsorbés et détruits silencieusement; chez les cobayes immunisés il se forme, dans la zone inoculée, una phlogose et, ensuite, un foyer de nécrose qui est éliminé avec une lenteur considérable. Les expériences analogues, exécutées sur des chèvres normales et sur des chèvres préalablement traitées pendant longtemps avec des bacilles de la tuberculose dans le but d'une immunisation, ont été bien plus intéressantes. La première injection fut pratiquée moyennant des bacilles qui, avec toute vraisemblance, étaient morts en grande partie et, de plus, en employant une quantité modique. Dans les contrôles ils furent facilement réabsorbés; dans les animaux immunisés ils produirent, à bout de 101-4 jours, des nodules durs, ayant la dimension d'un haricot, qui restèrent localisés dans le point inoculé. Au microscope les AA. constatèrent la présence d'un tissu de granulation, avec des cellules épithélioïdes et géantes, qu'on ne pouvait pas différencier du granulome tuberculeux.

Lors d'une deuxième injection de matériel lepreux, renfermant une quantité bien plus grande de bactères morts pour la plupart, une des chèvres immunisées montra, à bout de 14 jours d'incubation, une réaction qui se traduit par une tuméfaction ayant les dimensions d'un oeuf de pigeon, dure tout d'abord et molle à bout de trois semaines. Ensuite, l'abcès crût encore en atteignant les dimensions d'une petite pomme; puis il régressa peu à peu et enfin il se réabsorba. L'autre chèvre réagit à l'injection d'une égale quantité de matériel, par la formation d'un cordon de la grosseur d'un crayon, qui, ensuite, crût et montra une fluctuation pâteuse. Consécutivement à la ponction, qui donna issue au pus contenant — ainsi que dans le cas précédent — les bacilles de la lèpre seulement, le cordon se réduit et disparut, en laissant comme reliquat un considérable épaississement conjonctival. *Les animaux de contrôles ne présentèrent aucune réaction, malgré qu'ils aient été inoculés avec la même quantité de matériel.*

Ensuite, lorsque les mêmes chèvres qui avaient déjà reçu les deux injections de matériel lépreux, furent inoculées à nouveau avec une plus forte quantité de bacilles de la lèpre vivants, elles présentèrent *in situ*, respectivement: une large zone d'infiltration, la première, un cordon ayant l'épaisseur d'un doigt, la seconde; chez les deux animaux l'examen histologique du matériel obtenu moyennant la ponction, décela la

présence d'un tissu granulomateux, dû à des tubercules typiques et à des cellules géantes.

Les animaux de contrôle ne présentèrent aucune lésion; chez ces derniers la recherche de la déviation du complement, instituée utilisant comme antigène une suspension de bactères de la lèpre obtenus des lépromes, par la digestion avec l'antiformine, donna un résultat négatif, tandis qu'au contraire, elle fut positive pour les cobayes qui avaient été préalablement immunisés avec des bacilles de la tuberculose et puis traités avec des bacilles de Hansen, comme nous venons de dire. Avant l'injection de bacilles de Hansen, la déviation du complément était négative même pour ces animaux. En tirant les conclusions de son travail, l'A. fait ressortir le fait remarquable, suivant lequel, un microrganisme n'étant pas capable de produire dans le corps animal normal des considérables altérations pathologiques, produit dans un animal préalablement traité avec des germes analogues, morts, des altérations remarquables, bien que elles ne soient pas identiques à cellés qui sont dues à l'infection de l'homme.

Entérite hypertrophique des bovidés.

Twort C. C. et Craig T. (1913). Tandis qu'une injection unique intraveineuse de cultures de bacilles de Johne, même si à une dose très élevée, ne donne aucune action toxique cliniquement décelable chez les animaux, l'injection répétée des mêmes germes reussit, au contraire, fréquemment léthale. De même, des lapins immunisé contre les germes appartenant au groupe des acido-resistants, succombent souvent par suite d'une injection intraveineuses d'une quantité relativement petite de bacilles de Johne tués; pareillement les animaux qui ont été immunisés vers le bacille de Johne, deviennent sensibles à l'injection des petites quantités de saprophytes qui sont prôches, dans la systématique, ai bacille même.

Chez les lapins rendus hypersensibles, l'injection de bacilles de Johne, malgré que ces derniers s'arrêtent avec ténacité dans tous les organes étant doués d'un degré élevé de résistance envers toutes les forces destructrices de l'organisme (ainsi qu'ils le sont vis-à-vis de celles des autres animaux) réussit dangereuse, cachétisante et souvent même léthale, tout en ne provoquant pas le tableu de l'entérite hypertrophique des bovidés.

Tuberculose.

I. – Grancher et Hip. Martin (1891-1893) ont fait des essais de vaccination des lapins avec des produits solubles de cultures de bactères de Koch, mais ces procédés semblent diminuer, au lieu de fortifier, la résistance des animaux vis-à-vis de l'inoculation expérimentàle.

II. – Daremberg (1892) dans le laboratoire de Straus, inocula dans les veines ou sous la peau des lapins, à la dose de 5 cmc., du sérum de chien tuberculisé moyennant des cultures de tuberculose humaine; ensuite il réinocula par voie sous-cutanée ces animaux, ainsi que les témoins, moyennant des bacilles tuberculeux du type humain. Tous les lapins traités avec le sérum succombèrent plus rapidement et avec des pertes de poids plus considérables que les contrôles. Les injections préventives de sérum d'animaux tuberculisés, au lieu de rendre les lapins réfractaires à la tuberculose humaine, semblaient accélerer chez eux l'evolution de la maladie.

III. – Calmette et Guérin (1906). Si l'on fait ingérer à un boeuf sain une petite quantité de bacilles de la tuberculose, finement divisés, il est frappé sans doute par la tuberculose des glandes lymphatiques ou des poumons, ou bien des unes et des autres, et pendant un ou deux moins, ou même encore de plus, il réagit à la tuberculine; mais si on le tient éloigné de toute occasion de se réeinfecter, il guérira probablement, non seulement ne réagissant plus à la tuberculine, mais même en acquiérant, du moins temporairement, une véritable immunité à la tuberculose. Cependant si avant la guérison de sa première infection, l'animal est nouvellement soumis à la reinfection, en répétant, par ex., l'administration de bacilles à travers le tube digestif, alors les lésions deviennent plus graves et elles perdent leur tendance à la guérison. D'après Calmette et Guérin, nombre de bovidés et d'hommes sont devenus tuberculeux uniquement du fait qu'ils ont été réinfectés de tuberculose avant leur guérison, et, par conséquent, ils ont été entraines à contracter une hypersensibilité qui empire et favorise l'allure progressive de l'infection. La première localisation des germes dans l'organisme est donc la cause d'une minoration spécifique, et, par conséquence, les pénétrations successives de bacilles dans le corps, vont empirer fortement l'allure de la première maladie, car elles lèsent les cellules qui sont déjà hypersensibles ou lui emportent l'aptitude à rèagir utilement aux germes.

IV. – S. Belfanti e P. Stazzi (1906). « La jennérisation antituberculeuse Behring pratiquée dans les jeunes bovidés est. par elle-même, inoffensive.

« Cette jennerisation confère aux jeunes bovidés une augmentation de résistance contre l'infection due au virus actif de la tuberculose, inocu'é sous la peau.

« Pendant la période vaccinale, d'excitation ou d'imprégnation vaccinale, les animaux qui ont été soumis à la jennerisation peuvent presenter une réceptivité facile envers l'infection tuberculeuse naturelle; par conséquent la méthode de Behring n'exclut pas, mais elles impose plutôt pendant la période vaccinale (qui dure cinq mois environ) l'application

de ces précautions qui ont pour but d'abriter les animaux contre l'infection naturelle ».

V. – Calmette et Guérin (1911). Le sérum des bovidés hyperimmunisés contre la tuberculose moyennant des injections intraveinseuses répétées de bacilles attinuées par cultures en séries sur bile de boeuf, ne s'est démontré, dans les conditions expérimentales employées, ni préventif, ni curatif pour la tuberculose du cobaye. Lorsque ce sérum est inoculé simultanément avec des bacilles atténuées ou virulents, il favorise nettement la rapidité de l'évolution ou de l'extension des lésions dans les cobayes, chez lesquels il se produit des désordres locaux et généraux incomparablement plus étendus et plus rapides que ceux que l'on observe chez les cobayes ayant reçu la même dose de bactères sans le sérum. Des quantités moindres de bacilles virulents (1/10000 de milligramme) mélangés à un centimètre cubique de sérum et laissés en contact pendant 48 heures, déterminent, par inoculation sous-cutanée, des lésions typiques qui apparaissent déjà à bout de 8 jours, tandis que, en employant la même quantité de bacilles seuls, la lésion locale débute seulement après la 25ème ou la 30ème journée. Les constatations sont presque identiques quand l'on sépare, moyennant la centrifugation, les bacilles du sérum; l'inoculation de ces derniers produit des désordres bien plus sérieux. Le sérum est — par lui même — inoffensif, non seulement pour les cobayes sains, mais aussi pour les cobayes tuberculeux.

En d'autres expériences on a constaté que des quantités excessivement petites de bacilles tuberculeux virulents (un millième de milligramme) mélangès à un cmc. de sérum de boeufs hyperimmunisés, suffisent à tuberculiser les cobayes par voie sous-cutanée, dans un délai maximum de deux semaines, tandis que les mêmes quantités de germes, inoculées toutes seules, exigent un intervalle de trois à quatre mois avant de manifester localment leur présence. Pareillement ce sérum hyperimmun, préalablement injecté aux bovidés à de doses élevées (260 cmc), semble retarder seulement l'évolution de l'infection expérimentale et faciliter la dissémination rapide des bacilles dans l'organisme. Le mélange bacilles virulents plus sérum a provoqué, avec une intensité vraiment frappante, cette dissémination des bacilles en tous les organes et dans les ganglions lymphatiques, et les lésions produites ont rapidement empiré.

VI. – Dans ce même ordre d'idées, Boquet et Nègre rappelent que Jousset a affirmé d'avoir observé une augmentation initiale des faits morbides chez les tuberculeux inoculés avec du sérum antituberculeux.

VII. – Zironi (1924). Les cobayes inculés avec de petites quantités répétées de tuberculine brute de Koch et, ensuite, des émulsions bacillaires dans le tissu sous-cutané, toujurs à des doses petites et rappro-

chées, sont morts avant des cobayes normaux soumis à l'injecion de bacilles de Koch virulents. Ces cobayes avaient souffert à cause des iniections fractionnées, plus que les cobayes ayant reçu la même quantité de germes en une seule fois.

Infections dues aux streptothrichées.

I. – Au cours d'une étude très intéressante, accomplie sous la direction de A. Zironi, Dessy G. est parvenu aux conclusione suivantes:

L'injections intraveineuse et intrapéritonéale d'une streptothrichée acido-résistante provoque chez la lapin, le cobaye, le rat blanc, des lésions nodulaires étendues aux différents viscères, mais avec une localisation particulière dans les reins.

L'inoculation sous-cutanée de streptothrichée aux animaux mentionnés plus haut, et au chien et au pigeon, ne donne pas lieu à des lésions disséminées, mais seulement à des abcès locaux qui guérissent à la suite de leur évidement à l'extérieur, ou bien par réabsorption.

Les essais d'immunisation active que l'on a fait en employant comme vaccin des cultures de streptothrichées tuées à la chaleur à 100° C. ou desséchées à 56° C. pendant une semaine, ou bien dégraissées moyennant l'éther sulfurique, n'ont donné aucune résultat positif chez les cobayes, les lapins et les rats; ce qui est arrivé de même pour les essais d'immunisation fait avec les substances extraites par l'éther ou avec les nucléoprotéides.

Les inoculations intradermiques ou sous-cutanées de streptothrichée vivante ne progègent ni le lapin ni le cobaye contre l'infection par voie endopéritonéale et intraveineuse.

Les animaux vaccinés, et surtout ceux qui ont été traités avec des streptothrichées vivantes, ont montrés, lors de l'inoculation expérimentale, une sensibilité bien plus considérable que celle des témoins et ils ont succombé dans un délai bien moindre que ces derniers.

De même, les lapins inoculés par voie intraveineuse, avec du sérum de chien immunisé contre la streptothrichée acido-résistante, présentent une résistance de beaucoup moindre que le contrôles à l'inoculation expérimentale.

II. – Heiyro Nakajama, auteur d'une mémoire sur les propriétés pathogènes de l'*Actinomyces Eppingeri*, avait obtenu des résultats pareils à ceux qui furent obtenus par M. G. Dessy. « À travers une série très longues de repiquages, qui dura plusieurs années, la culture qu'il employait possédait une virulence tellement atténuées que, même lorsqu'elle était inoculée dans la cavité péritonéale d'un cobaye, à la dose de 12 cultures

sur agar, elle ne déterminait qu'une maladie transitoire, tout à fait légère. Par contre, il remarqua occasionellement, que les cobayes inoculés dans le péritoine, avec de doses bien moindres (trois cultures) se montraient hyperréceptifs, vis-à-vis des inoculations successives de cet actinomycète; cette hyperréceptivité ne se montrait pas immediatément, mais elle apparaît vers la septième journée à partir de l'inoculation, pour persister pendant trois ou quatre semaines; les cobayes réinoculés, pendant cette période de temps, dans la cavité péritonéale avec des doses égales à la dose primitivement employée, succombaient après quelques jours, en présentant des phénomènes de pseudo-tuberculose diffuse du péritoine et de l'épiploon » (1).

III. – Redaelli P., dans une série de recherches instituées moyennant la même streptothrix acido-résistaate employée par M. Dessy et nommée par cet Auteur *Nocardia Sanfelicei*, a démontré que l'inoculation de petites doses du même champignon à des animaux réceptifs, par voies différentes, entraîne dans leur organisme, tantôt un état d'hyperréceptivité par la quelle consécutivement à l'administration de la dose léthale ils meurent bien plus précocement que les contrôles, tantôt un état d'hyperrésistance qui produit chez eux une maladie chronique ou une maladie qui parvient à la guérison.

Pseudo-tuberculose des Rongeurs.

Dessy (1925) au cours d'une diligente série de recherches faites, sous la direction de A. Zironi, sur le pouvoir pathogène d'un bacille de la pseudotuberculose du type du bactère déjà décrit par Pfeiffer Wellmann, fut à même d'établir les faits suivants:

Les cobayes réagissent aux inoculations répétées de germes tués, faites par voie sous cutanée, avec plus d'intensité que les cobayes incoulés en une seule fois avec l'ensemble de toutes les doses de germes.

Après une certaine période de temps, les cobayes ainsi traités sont plus sensibles à l'injection de germes vivants que les cobayes nouveaux. Cette hypersensibilité ne peut pas être transmise passivement.

Il n'est pas possible d'immuniser, moyennant des inoculations répétées d'extraits solubles du germe étudié, les cobayes et les lapins contre l'infection avec la germe vivant; il paraît même que quelquesuns des animaux ainsi traités deviennenet plus sensibles à l'infection que les animaux nouveaux.

L'inoculation sous-cutanée de germes au lapin est suivie par la

---

(1) Citation de M. Redaelli.

formation d'une infiltration dans le point de l'injection. Si l'on répète les injections, la sensibilité locale augment (apparition plus précoce d'abcès plus étendus) mais on n'arrive jamais à la généralisation de la maladie.

Morye.

M. Nicolle (1906). C'est à ce rechercheur subtil et original, que l'on est redevable de l'étude la plus riche en renseignements, du chapitre qui se rapporte à la morve, étude qui aurait dû exercer une influence bien vaste et bien profonde sur le développement des connaissances et de l'argument.

Dans les cobayes, mais aussi en d'autres animaux, l'injection de bacilles morveux morts, pratiquée par une voie quelconque, rend l'animal hypersensible et hypervulnérable vis-à-vis de l'injection de germes de la morve, bien qu'il ne manifeste point de tout, à l'extérieur, son état pathologique, qui se revèle seulement lors de l'infection. Les inoculations de petites quantités de germes morts, très rapprochées les unes des autres, sont particulièrement appropriées pour faire atteindre ce but; les petites doses de germes vivants sont moins aptes, et moins encore les inoculations à dose élevées de germes vivants, mais hypovirulents; ces dernières peuvent déterminer un attaque sérieux mais non mortel de morve, lequel est suivi après la guérison, par un état d'hypersensibilité, masqué pourtant par une forte immunité prononcée.

On peut voir les résultats de l'hypersensibilité en observant l'allure des réactions qui se produisent après l'injection de germes, pratiquée dans l'épaisseur de la peau. Ces réactions peuvent être rangées, en ordre de gravité, comme suit:

a) réactions normales;

b) réactions prolongées, mais ayant l'intensité des réact normales;

c) réactions prolongées, avec ramollissement partiel du foyer, suivi par la réabsorption;

d) réaction phlogistique partielle suivie par la suppuration;

e) réaction aigüe associée à la nécrose d'un trait de peau et du tissu sous-cutané, suivie par l'élimination du foyer nécrotique.

Les faits fondamentaux des réactions dans les animaux hypersensibles sont la rapidité croissant de la réaction et la gravité toujours plus prononcée des faits réactifs.

Il y a moins lieu à une étude diligente lorsqu'il s'agit de réinoculations pratiquées dans la cavité péritonéale, se manifestant même par une péritonite extrèmement aigüe ou par une intoxication qui, souvent, est rapidement léthale. Et encore moins adaptée pour l'étude de l'allergie

morveuse c'est la réinoculation par voie musculaire, car on ne peut pas suivre l'allure de la réaction.

En suite de la réinoculation aux animaux rendus hypersensibles on observe de la réaction locale des faits généralisés d'intoxication, apparémment injustifiables, comme, d'ailleurs, sont injustifiables les phénomènes locaux aussi.

Il est possible d'obtenir non seulement l'hypersensibilité aux germes vivants ou morts, par l'inoculation de germes morts, mais aussi l'hypersensibilité aux germes vivants ou morts par l'inoculation de germes vivants. Et, en général, on peut énoncer la loi d'après laquelle l'hypersensibilité se présente d'autant plus rapidement que les souches employées sont plus toxiques et, dans le cas d'une toxicité égale, l'hypersensibilité est d'autant plus rapide que les injections sont plus nombreuses; enfin si la dose et la toxicité sont égales, la rapidité est d'autant plus grande que les inoculations sont plus rapprochées.

Chez les animaux porteurs d'un foyer morveux en évolution ou même apparemment éteint, on voit, que par suite, de l'inoculation de bacilles morveux morts, ou vivants, si la dose choisie est appropriées, le processus phlogistique dans le foyer infecté va se rallumer et qu'il y a une diffusion, souvent très grave, de l'infection. D'où la grande importace que les réinfections ont dans la provocation d'une allure maligne de la maladie.

D'après M. Nicolle l'hypersensibilité morveuse, non différemment de celle anaphylactique, ainsi qu'il le démontra le premier, est liée à la présence d'anticorps différents de ceux qui donnent l'immunité et, par cela, passivement transmissible' Ces observations lui consentent de distinguer les anticorps en deux grandes catégorie: anticorps favorisant ou empêchant l'infection, ou, en d'autres mots, anticorps « bons ou mauvais ». Dans les maladies ou dans les vaccinations il se forme les uns ou les autres, ou bien les uns et les autres; l'hypersensibilité et l'immunité dépendent de la prépondérance des uns sur les autres; et c'est de leur co-existence que dépend la présence simultanée des deux états qui semblent antagonistes.

Tacharow admet que l'injection de produits culturaux du bacille de la morve augmente la réceptivité des animaux (Cfr. Chapître « Morve » de M. le Prof. Ravenna dans le Traité de Lustig « Malattie infettive dell'uomo e degli animali », Vol. I, pag. 681, II ediz.).

Syphilis

Noguchi H. (1913). En partant de l'idée que, pour obtenir le tableau de la paralysie générale humaine, il est nécessaire de sensibiliser le cerveau du singe ou du lapin réfractaire en degré élevé, à l'injection directe de spirochètes de Schaudinn, l'A. a injecté des lapins, pendant 5 mois, avec

des spirochètes vivants ou morts, par la voie intraveineuse et réitérativement, après quoi il leur a inoculé sous la dure-mère un moceau tout à fait petit de syphilome riche en spirochètes, provenant du testicule de lapin; ou bien il a inoculé directement dans la substance cérébrale des animaux, une émulsion du même matériel. Il a traité de la sorte douze lapins préalablement sensibilisés et quatre témoins. Tous ces animaus ont gardé leur santé pendant deux mois; mais ensuite quelques uns des lapins sensibilisés sont devenus stuporeux, ils ont présenté de l'accablement, le spasme des articulations et une légère ataxie. Tous les symptômes continuèrent de façon que la démarche sautillante, caractéristique des lapins, leur était devenu impossible. La réaction de Wassermann que Noguchi rendit utilisable même pour les lapins en y apportant des modifications opportunes, devint positive chez certains animaux, tandis que chez les contrôles elle fut négative. Les lapins sacrifiés à bout de 5 mois, afin de procéder à l'examen histologique du cerveau, montrèrent ce qui suit: trois des douze lapins sensibilisés ont présenté une méningite exsudative diffuse; un lapin a montré une atrofie prononcée unilatérale du lobe frontal; deux lapins ont présenté une sclerose diffuse du cerveau et dans un cas l'on a constaté de petites taches jaunes dans la région temporale. Dans les contrôles on n'a constaté aucune lésion. À l'examen microscopique Noguchi a pu démontrer en plusieurs cerveaux des animaux sensibilisés, la prolifération de la glie en certaines régions, sans lésions des cellules nerveuses. Dans un contrôle seulement il rencontra une légère lymphocytose diffuse. Noguchi conclût que la sensibilisation, obtenue par l'inoculation préventive de spirochètes rend le cerveau du lapin, qui par nature est réfractaire à la « spirochoeta pallida », susceptibile vis-à-vis d'une véritable infection spirochétique.

Pulido Valente, en s'appuyant sur les recherches ultérieures de Steiner, de Weygandt et Jacob qui ont réussi à obtenir précocement chez le cobaye, sans aucune sensibilisation, les lésions décrites par Noguchi, et même des lésions plus prôches à celles de la paralysie générale humaine, est enclin à nier l'importance de la sensibilisation en général. Mais, à vrai dire, les données de Steiner, de Weygandt et Jacob preuvent seulement que les souches de spirochètes n'ont pas la même virulence et que les différentes races de lapins n'ont pas la même résistance; ces données ne détruisent pas le fait, mis en évidence par Noguchi, que dans la race de lapins employée par lui et avec la souche de « spirochoeta pallida » dont il disposait, l'inoculation dans le cerveau ne produisait aucune lésions directe, mais qu'il était nécessaire de pratiquer avant la sensibilisation. Il faut se garder de généraliser à toutes les variétés d'une espèce et à toutes les souches d'un germe, ce que l'on a observé chez une variété d'une espèce animale en inoculant une souche donnée.

Infections dues à d'autres spirochetes.

I. – Zironi et Capone ont obtenu chez un lapin un très grave syndrome hémorragique, en pratiquant à cet animal une première injection de sang de cobaye ictérique, chauffé à 45° pour 30 minutes et, successivement, après 7 jours, une deuxième injection de sang de cobaye infecté, prélevé pendant la période pré-agonique.

II. Cuboni E. a cherché à établir, en suivant le conseil de A. Zironi, s'il est possibile de diminuer ou de supprimer la résistance que le cobaye présente vis-à-vis de l'inoculation de spirochète Duttoni; c'est dans ce but qu'il a pratiqué une ou plusieurs injections préventives de petites quantités de spirochètes.

Or, chez un des 12 animaux d'un premier lot ayant reçu 6 injections de sang d'une souris, riche en spirochètes Duttoni, et chez deux autres lapins ayant reçu 8 injections préparantes, il fut ainsi possible de démontrer directement ou moyennant l'inoculation de sang dans la souris, pour un délai plus ou moins long, l'éxistence de la spirochète dans la circulation, où elle démeure plus plongtemps que chez les animaux infectés par une seule dose élevée de sang de souris infectée. Plusieurs autres lapins sensibilisés moins fortement ont supporté l'inoculation expérimentale, sans s'infecter d'une façon démontrable.

Infections dues aux champignons.

I. – Boquet et Nègre (1919) en étudiant le pouvoir pathogène pour les cheveaux d'une culture de cryptocoque de Rivolta ont pu établir des données intéressantes à propos de la réceptivité normale du cheval et de l' llergie qui dérive de l'infection. Une première inoculation de pus du farcin cryptococcique ou d'une culture de l'agent spécifique, provoque la formation d'un nodule qui, tout an grandissant démeure toujours conique et guérit sans donner lieu à des diffusions ou à des métastases. Par contre les injections successivement pratiquées au même animal, employant le même matériel pathogène (pus ou culture), non seulement provoquent, après un très court délai d'incubation, l'apparition *in situ* d'un nouveau foyer identique à celui qui se forme après la première inoculation et qui apparît à bout d'une période de latence d'autant plus courte que l'hypersensibilité est plus prononcée, mais elles éveillent et aiguisent la phlogose sur les foyers déjà existant. Ces derniers deviennent le centre d'une diffusion soit par la voie des lymphatiques, grossis comme des cordons, soit en déterminant de nouvelles localisations à distance, de

sorte que la maladie déterminée parvient à reproduire la maladie spontanée en tous ses détails.

Dans le cours de l'infection, les animaux sont hypersensibles même aux injections de cryptocoques morts, envers lesquels ils présentent une intolérance remarquable, en réagissant à leur introduction, par des phénomène locaux et focaux, toujours plus intenses, à fur et à mesure qu'on s'éloigne de la première apparition de la maladie, jusqu'à arriver à la formation toujours plus précoce d'abcès stérils.

Mais après une période de temps déterminée (une cinquantaine de jours, environ) l'hypersensibilité est suivie par un état d'immunité prononcée, de sorte que les injections de matériel virulent ne sont pas suivies par des manifestations morbides appréciables, et les foyers existants évoluent vers la guérison. D'après les AA., cette particulière sensibilité du cheval, qui surgit au cours de la maladie, est la cause principale des récidives ou des empirements subits, déterminés soit par les maladies intercurrentes, soit par de moindres réinfections nouvelles qui confèrent la chronicité à l'infection qui avait débuté la première, et en excitent la marche et la propagation.

L'effet immédiat des injections sous-cutanées ou intraveineuses de sérum anticryptococcique, pratiquées chez des animaux lynphangitiques, consiste dans une considérable phlogose localisée au niveau des lésions (réaction focale), dans une fusion et une ulcération rapide des nodules, et une exagération de la suppuration déjà existante. Un sérum antiblastomycétique provoque des lésions de la même nature, mais moins intenses. Les AA. comparent ces résultats avec ceux que Laverde et Carrasquilla ont décrit à propos du traitement de la lèpre et à ceux qu'ont été obtenus par Metschnikoff et Besredka qui employent pour le traitement de cette infection le sérum hémo-leucotoxique, au lieu d'un sérum ayant une action antibacillaire supposée. Si le sérum anticryptococcique est employé opportunément et avec beaucoup de précaution, après avoir provoqué une augmentation momentanée de la phlogose, il stimule l'élimination des germes comme corps étrangers et la guérison de l'infection.

II. – Charrin et Ostrowsky (1896). Les produits solubles des oïdes, inoculés à maintes reprises, ne confèrent aucune immunité; au contraire, dans la plupart des cas ils semblent capables d'augmenter la réceptivité par rapport à l'iode.

(Citation de Plaut dans « Handbuch der path. Mikroorganismen » de Kolle et Wassermann, Tome Ve, Chapitre « Hyphepilze oder Eumyceten », p. 61).

Infections dues à Brucella.

I. – Zironi (1920). Les cobayes inoculés moyennant une certaine souche de brucella Bang à ma disposition, réagissent à l'inoculation d'une entière agar-culture du germe, pratiquée par voie sous-cutanée, en présentant une infiltration locale et un malaise qui subsiste pour quelque jours, après quoi les animaux reviennent rapidement aux conditions normales. Par contre, d'autres cobayes inoculés chaque jours avec de faibles doses de la même culture, s'affaiblissent rapidement ou succombent après être tombés dans un état de cachexie extrème; on isole nouvellement la brucella Bang en culture pure, des petits abcès du tissus sous-cutané, ainsi que de la rate, mais non pas du sang du coeur.

Si chez un cobaye, qui a été inoculé de temps en temps avec un entier enduit-culture de bacille de Bang, et chez un autre cobaye inoculé moyennant de faibles doses répétées du même bacille, on injecte encore, après le retour aux conditions apparemment physiologiques, une forte quantité du même germe, on observe que le premier animal ne ressent pas trop l'inoculation, c'est-à-dire il est immun, tandis que le second meurt dans un état marasmatique, en présentant un petit abcès sur le point d'inoculation, une hypérémie pulmonaire et hépato-rénale. la rate énormement augmentée de volume, parsemée de nodules blancs tout à fait menus ayant l'aspect de tout petits abcès miliaires. Les cultures préparées du sang du coeur, de la rate, du tissu sous-cutané, sont positives uniquement pour la Brucella Bang.

Et de même, tandis que l'inoculation d'un entier enduit-cultura, de bacille de Bang tué est bien supportée par un cobaye, l'injection quotidienn de petites quatités du même germe est suivie, chez un autre cobaye, par un dépérissement général très prononcé et par la mort de l'animal, et chez deux autres par un affaiblissement considérable.

Les trois cobayes qui ont surveçu à cette expérience, sont soumis après le retour aux conditions normales, à l'inoculation de brucella Bang vivant; un des animaux qui reçut déjà de petites doses, succombe: l'autopsie met en évidence le grossissement de la rate qui est dure et granuleuse; les autres cobayes dépérissent et montrent des abcès sur les zones inoculées. Les cobayes neufs, au contraire, lors de l'inoculation moyennant la même suspension, présentent seulement une petite tuméfaction locale, qui disparaît bientôt sans montrer un ressentiment remarquable de l'état de l'organisme. J'ai pu démontrer des faits analogues mais moins évidents, en pratiquant l'inoculation à de doses réfractées d'un bacille pseudo-charbonneux, d'un *subtilis*, et d'un type putrifique Luderitz-Sanfelice.

II. – Corpaci A. en suivant mon conseil et ma direction, a institué une série d'essais dans le but de vacciner les cobayes contre le bacille de Bang; il a démontré que « les inoculations de petites et différentes doses de bacilles de Bang vivants ou morts, pratiquées à court délais dans le tissu sous-cutané des cobayes ont produit des altérations dans les organes et dans l'état général des animaux, en modifiant considérablement leur pouvoir de réaction et en les rendant aptes à supporter, en degré extrêmement élevé, l'action nocive des mêmes germes, vivants ou morts, inoculés par voies différentes en une seule fois et dans une grande quantité. Presque tous les animaux traités de la sorte, ont succombé dans les 24 heures consécutives à l'inoculation de la dose *maxima* de germes vivants ou morts, tandis que d'autres cobayes neufs, ayant le même poids, et employés comme témoins, n'ont enduré aucun dommage, quoique léger ».

Eyre (1). « En certains cas le traitement vaccinal. prolongé, moyennant des cultures mortes de *brucella melitensis*, peut vraiment entrainer chez les animaux de laboratoire (lapin, cobaye) l'apparition et la persistance d'un fort pouvoir agglutinant dans le sang, mais il peut aussi les rendres hypersensibles vis-à-vis d'une réinjection de cultures vivantes et virulentes ».

CHOLERA.

I. – Choukevitch (1911). De 19 lapins nouveau-nés, vaccinés par la voie sous-cutanée moyennant la méthode de Kolle avec des vibrions du choléra, et infectés ensuite par la voie orale suivant le procédé de Metschnikoff, 14 succombent, c'est-à-dire le 73%, tandis que des 12 contrôles seulement 6 succombent, et précisément le 50%. Si l'infection est conférée par la voie endo-péritonéale, au lieu que per la voie orale, employant la dose léthale minima, les lapins meurent en raison du 20%, tandis que les contrôles succombent en raison du 83%. Il est bon de rappeler, comme une donnée qui probablement peut éclaircir la différence observée entre les deux ordres d'expériences, que la dose léthale par voie péritonéale est représentée par une fraction d'ôse, tandis que la quantité de germes apte à déchaîner l'infection par voie orale est énormement plus forte (il faut administrer aux petits lapins, quotidiennement et même pour plusieurs jours, une entière agar-culture).

II. – Metalnikov S. (1928) a constaté que l'inoculation d'une quantité trop élevée de vibrions cholériques aux larves de « Galleria Mellonella », ne donne pas l'immunité, mais elle rend les larves plus sensibles que les

---

(1) Cité par LUSTIG et VERNONI, *La Febbre ondulante*, p. 79 (Unione Tipogr. Editrice, Torino, 1927).

contrôles envers le virus. Des larves régulièrement immunisées aptes à supporter sans troubles notables, une dose mortelle de germes, sont plus sensibles que les larves normales vis-à-vis des doses multiples de la dose léthale; en effet elles arrivent à succomber même dans une minute à cause du déclanchement d'un choc anaphylactique. Le même animal, analoguement aux observations que Delanoë fit dans un autre champ, est immun vis-à-vis des doses faibles de germes, et il est hypersensible vis-à-vis des doses élevées.

Choléra des Poulets.

Hutyra et Mareck ont écrit dans leur Traité (p. 104, Tome 2): D'après les recherches de Ostertag et de Ackermann, à la suite d'une ingestion unique d'organes d'animaux infectés, l'incubation du choléra des poulets dure: d'un à deux jours chez les canards et de quatre à neuf jours chez les poulets; dans les animaux survivants à une première infections déterminée chez les oies par ingestion et chez les poulets par infection sous-cutanée, on provoquera la mort des animaux respectivement après. 19 et après 8 heures. Cela devrait arriver même en conditions normales.

Infections à pyogènes.

I. – Levaditi C. (1918); Herry (1915); Faber (1916). Dans le cours d'une infection streptococcique, les variations de l'index text avec la souche text ou avec la souche homologue, c'est-à-dire le rapport entre l'intensité des cuti-réactions d'un malade atteint d'infection streptococcique et d'un sujet sain démontrent que dans la grande majorité des sujets (78 et 80%) l'index enregistré lors de la première inoculation est nettement supérieur à celui qu'on enregistre lors de la seconde. Il s'ensuit que, pendant l'évolution des infections streptococciques, la résistance de l'organisme diminue au lieu de s'accroître.

Dans la plupart des cas et pendant une période qui, parfois, est très longue, le streptocoque sensibilise l'organisme au lieu de l'immuniser, contrairement à ce qu'on observe au cours des infections dues à d'autres microbes.

Cette constation s'accorde avec le caractère insidieux et torpide des plaies streptococciques avec la disparition inconstance et tardive du germe contaminant les plaies, et avec la lenteur par laquelle s'établit l'immunité, si elles s'établit portant. Levaditi estime qu'une certaine inaptitude de la part des tissus à repondre à l'action excito-productrice des antigènes streptococciques (aplasie), se trouve à la base de l'apparition de l'ypersensibilité et de la difficulté rencontrée par la création d'un état réfractaire.

Ces conceptions de Levaditi ont leur pendant dans la thèse précédemment défendue par Herry (1915) et par Faber (1916) et ensuite contredite par Swift, Homer et Boots Balph en 1923, suivant laquelle l'injection d'une toxine streptococcique pratiquée dans les articulations des animaux, les sensibilise envers une inoculation intraveineuse ultérieure de streptocoques, car chez les animaux traités il se produit, à différence de ce qui arrive pour les contrôles, un attaque typique de rhumatisme articulaire.

II. – Moro (1919). Chez les nourrissous, le premier début de l'angine, ou, pour mieux dire, de la maladie qui corresponde à l'angine, est représenté par l'apparition sur les amygdales pâles, à peine gonflées, de petites zones d'exsudat, blanches, persistant pendant plusieurs semaines, et accompagnées d'une fièvre à type variable. On n'observe jamais le gonflement des glandes lymphatiques satellites. Si les amygdales sont infectées plusieurs fois il se développe un état d'hypersensibilité locale particulière se manifestant lor des rechutes, par un gonflement et une inflammation rapide des amygdales mêmes, et accompagné de l'exudation de leucocyres et de la phlogose des lymphoglandes satellites. Pendant ces rechutes, l'élévation de la température est bien plus intesnse, la marche de la maladie plus rapide et violente, la tendance à la diffusion de l'infection aux voies respiratoires plus marquée.

D'après Moro c'est avec l'hypothèse non improbable d'une sensibilisation due à la première injection qu'on pourrait expliquer d'une façon analogue les différences existant entre le rhume des nourrissons et celui des enfants plus grands et des adultes.

III. – Segale (1919). Des lapins soumis à l'insufflation des voies aériennes hautes moyennant des suspensions de « streptococcus pandemicus » présentent des troubles de courte durée, mais ensuite il se rétablissent: puis, après avoir été nouvellement soufflés avec des cultures vivantes, ils succombent en peu de jours, présentant des syndromes de bronchopneumonies extrèmement aigües. Réciproquement, le traitement préalable des lapins, pratiqué quatre fois moyennant des germes tués, confère une remarquable augmentation de résistance à leurs voies respiratoires.

De même, lorsque les rats qui ont surveçu à une première injection de streptocoque pandémique vivant, sont réinoculés, après le retour de leur poids au niveau initial ,avec la même dose de germes, ils succombent, sans aucune exception, à bout de 3-6 jours. On constate un résultat analogue dans les petites souris. C'est intéressant le fait que les cultures préparées des organes des animaux morts par suite de réinoculations endonasales ne donnent presque jamais un résultat positif pour le streptocoque injecté; l'on dirait qu'ils meurent par intoxication due à une sub-

stance se formant dans le point de contact entre la muqueuse préparée et le germe vivant.

IV. – Les recherches de Brokman et Mayzner ont prouvé qu'après l'inoculation de grandes quantités d'anatoxine du streptocoque de la scarlatine, la réaction de Dick devient positive. En certains cas la réaction de Dick est négative, non pas à cause de la présence d'antitoxine dans le sérum, mais en vertu d'une anergie de la peau. Brokman considère comme très importants les rapports d'affinité entre cellules et toxine scarlatineuse, dans la pathogénèse de la scarlatine (1). La réaction de Dick peut être positive si l'affinité des cellules envers la toxine est plus élevée que celles de l'antitoxine respective renfermée dans les humeurs. L'affinité des cellules pour la toxine peut devenir plus grande à la suite d'une traitement préventif.

Brokman a recherché aussi le comportement des malades vis-à-vis du streptocoque et il a constaté que les complications sont d'autant plus fréquentes dans le cas de patients à réactions négatives.

Cooke J. (1929). – Les nouveau-nés sont insensibles à l'inoculation intradermique de streptocoques tués, mais les légères infections successives produisent la formation d'anticorps spécifiques intra-cellulaires, desquels dépend l'hypersensibilité.

La scarlatine serait l'expression de l'hypersensibilité histogène acquise par rapport à la toxine du streptocoque.

Par contre, les anticorps élaborés en plus sous l'influence du stimulus, revêtent un rôle de protection, en ce qu'en se liant, dans les humeurs, avec les toxines ils leur empêchent d'arriver sur les cellules.

Dochez (1930). Les nouveau-nés sont cuti-négatifs vis-à-vis de l'épreuve de Dick, mais ils deviennent Dick positifs lorsqu'ils sont inoculés moyennant des doses tout à fait petites de produits streptococciques.

Pareillement, les cobayes et les lapins dont la peau est insensible aux produits solubles du streptocoque de la scarlatine, peuvent être sensibilisés par des injections de streptocoques et de leur produits. Les animaux rendus hypersensibles, présentent à l'inoculation de streptocoques vivants de la scarlatine, des symptômes de la maladie bien plus sérieux que ceux présentés par les contrôles.

V. Panton P. N. et F. C. O. Valentine (1929). Au cour des infections de la peau dues aux staphylocoques, il se produit un abaissement de la dose minima infectante pour l'organisme. C'est à cette sensibilité

---

(1) Citation de Ludwig Hirszfeld, *Scharlachätiologie, Pathogenese und Therapie* (Seuchenbekämpfung, 1929, p. 215).

rafforcée que l'on doit les ultérieures infections cutanées, malgré la formation de substances anti-bactériennes, s'effectuant en même temps.

VI. – D'Herelle et Eliava (1921). Une souris qui reçoit simultanément une injection de toxine dysentérique, suivant la méthode de Nicolle, correspondant à 1/10 de la dose léthale et 1/5 de cmc. de sérum anti-bactériophage, succombe, en 30 heures. Ce fait est vraiment très intéressant comme exemple d'une hypersensibilité très prononcée, transmise par un sérum, puisque les animaux contrôles, même s'ils sont inoculés avec plusieurs multiples de la dose minima mortelle, ne succombent jamais avant la quatriême journée. (Les AA. ont nommé ce sérum anti-bactériophage, quoique, en réalité, il ait été obtenu moyennant l'inoculation dans les animaux de cultures de dysenterie lisées par le bactériophage et ensuite filtrées, et par conséquent renferment autant les antigènes dysentériques que les antigènes du virus réel ou supposé bactériophage). De même, avec l'injection simultanée de quantités de bactéries inférieures à 1/10 de la dose minima mortelle et de 1/10 de cmc. de sérum anti-bactériophage, pratiquée à des souris, on obtient la mort des animaux précédée par la paralysie du train postérieur.

Selon ces AA. (mais à tort, ainsi qu'il ressort des données du présent travail) celui-ci serait le premier exemple de l'existence d'un sérum sensibilisant et favorisant une intoxication ou une infection.

En suivant le même ordre d'idées, Hauduroy Paul constata en 1924 que lorsqu'on onjecte des lapins (ayant un poids de 1300-1600 gr.), pour sept fois, à la distance de quelque jour, avec du bactériophage antistaphylococcique (2 cmc par fois), filtré sur bougie et très actif vis-à-vis des staphylocoques, on observe les faits suivants:

1) Un certain nombre de lapins maigrit, arrive à la cachexie et succombe, soit avant, soit après la fin de la vaccination antibactériophage (il y a bien lieu, ici, de faire remarquer que dans le filtrat il se trouve les produits de la lyse des staphylocoques). A l'autopsie des animaux morts on constate toujours que la *causa mortis* tient à l'existence d'abcès souscutanés provoqués par les staphylocoques. Si les abcès s'ouvrent à l'extérieur, il se produit une escarre qui a peu de tendance à la guérison.

2) Pendant la prériode d'immunisation plusieurs lapins continuent, en de bonnes conditions de santé, à augmenter de poids; mais si, la vaccination est terminée sans qu'ils présentent des abcès, et l'on inocule dans leurs veines une dose de staphylocoques non mortelle pour les témoins, ils succombent à bout de 24 heures, par suite d'une septicémie staphylococcique excessivement rapide.

En abrégé: la vaccination, pratiquée moyennant un bouillon contenant des protéines staphylococciques et du bactériophage staphylococcique, sensibilise les animaux par rapport au staphylocoque, de sorte qu'ils peuvent s'infecter spontanément ou présenter une réceptivité exagérée par rapport au germe inoculé.

3) Les injections de bouillon stérile pratiquées aux lapins normaux ne modifient ni leur état de santé, ni leur réceptivité vis-à-vis des staphylocoques.

Infection due aux germes du groupe typhus-coli

I. – Marenghi Giovanni (1895). Je vais rapporter ce qui suit, d'une synthèse de l'oeuvre de Marenghi, synthèse faite par Golgi: « Dans une période où cet ordre d'études était encore à son début, les résultats de ces expériences ont certainement offert un intérêt considérable; par ex., il a été très important le fait que dans ce travail on a démontré, entre autre, que le sérum des convaléscents de fièvre typhoïde, inoculé aux animaux, tout an ayant une action retardante les effets du bacille de Eberth, ou même immunisante, développe, par contre, une action notamment exaltante sur le *bacterium coli* ».

II. – Courmont P. et Dufourt A. (1911). Dès le 1897 Courmont démontrait: 1° que dans le sérum des typheux avant qu'il s'établit des phénomènes immunitaires de défense, on peut constater l'existence d'un pouvoir favorisant l'infection, pouvoir qui est démontrable moyennant l'inoculation du sérum des malades et de bacilles, dans le cobaye; 2° que dans le sérum des typheux au commencement de la convalescence, après la guérison, on peut démontrer, conformement aux observations de Chantemesse et Widal, la présence d'un pouvoir de défense. Cette dernière propriété prouve l'immunité du sujet, tandis que la première témoigne de l'état anaphylactique (cela va sans dire que l'identification de l'hyperréceptivité, même humorale, avec l'anaphylaxie est faite par Courmont qui, portant, ne donne aucune épreuve de son assertion) ou de l'état allergique. Ses expériences sont les premières (cet A. ne connait pas les expériences analogues de Marenghi) en ordre de temps ,sur l'anaphylaxie passive. Il paraît donc que dans les maladies infectieuses cycliques aigües, comme la fièvre typhoïde, la phase anaphylactique precède celle de la guérison et de l'immunité. Le passage rapide de l'un à l'autre de ces états paraît-il être précisément la caractéristique des maladies infectieuses aigües.

Au contraire, dans les maladies infectieuses chroniques, comme la tuberculose, l'état d'anaphylaxie ou d'allergie se prolonge, pour ainsi

dire, indéfiniment, ainsi que le prouvent les réactions d'anaphylaxie passive e l'A. admet comme démontrée la transmission passive de l'hypersensibilité tuberculinique, moyennant l'injection de sérum) ou les réaction à la tubercoline chez l'homme ou chez l'animal tuberculeux.

Une étude plus profonde du déterminisme du passage de l'anaphylaxie à l'immunité dans les maladies, aboutira à des résultats importants autant pour la pathologie que pour la thérapeutique.

Courmont et Dufourt affirment que les expériences anciennes de Courmont ont été confirmées en 1903 par Rodet et Lagriffoul et par plusieurs autres investigateurs qui, à vrai dire, s'occupent seulement de l'anaphylaxie passive par rapport aux germes. Le seul Delanoë (1909) cité par ces AA., sembla distinguer nettement le pouvoir anaphylactisant, du pouvoir favorisant l'infection. Ce rechercheur a étudié la propriété anaphylactisante du sérum des cobayes inoculés avec le bacille de Eberth; leur sérum introduit chez d'autres cobayes favorise une infection ultérieure de ces derniers, moyennant le bacille de Eberth, car les cobayes inoculés avec du sérum et de la culture, succombent tantôt presque immédiatement, tantôt après une phase de latence, comme il est arrivé au cours des expériences de Courmont. Delanoë voudrait reserver au premier cas la terminologie d' « action anaphylactisante » du sérum, et au deuxième celle de « action favorisante ».

III. Zironi (1920). De petites souris blanches vaccinées par la voie souscutanée ou orale moyennant le virus Danysz tué, et nourries six jours après la dernière vaccination, et aussi quelques contrôles traités avec du virus Danysz vivant et virulent, sont tombées malades et sont mortes tous par suite du typhus des souris, anatomiquement et bactériologiquement vérifié. Mais tandis qu'en général ces derniers succombèrent 15 jours après le repas infectant, les petites souris vaccinées par voie orale survecurent 24 jours et les animaux vaccinés par voie sous-cutanée seulement trois jours, en se montrant ainsi sensibilisés, c'est-à-dire plus réceptifs.

IV. – Lusena M. et Rovida G. (1926). — Pendant leurs expériences instituées dans le but de vacciner par voie orale, moyennant la technique suggérée par Besredka, des lapins contre les germes appartenant au groupe typhus-coli — lapins qui, ensuite, furent inoculés par voie intraveineuse — ils ont provoqué, dans la plupart des cas, un état d'hyperréceptivité qu'ils identifient avec l'anaphylaxie, tandis que chez la minorité des animaux ils ont obtenu l'immunité.

V. – Jensen K. A. (1929). Au cours d'une investigation très diligente et très bien conduite sur l'allure de l'infection paratyphique chez des souri normales et des souris vaccinées avec le virus vivant, cet A. a constaté

qu'en proquant l'infection par la voie orale dans les animaux normaux et dans les animaux vaccinés, on peut observer, chez ces derniers, une pénétration plus rapide du virus, jusqu'au glandes mésentériques, ce qui est le symptôme d'une capacité initiale de défense réduite (phénomène paradoxe de l'immunité). Ensuite, l'infection continue en devennant plus marquée chez les souris normales, tandis qu'on la voit rétrograder et s'arrêter chez les animaux vaccinés.

Charbon.

Zironi (1924). Aus cours d'une immunisation rapide contre le charbon, deux chiens ont succombé à la troisième et quatrième injection d'une agar-culture de charbon, comme s'il aient été sensibilisés, analoguement à ce que Sawtschenko a observé chez les rats ».

Rovida et Schwarz L. (1927). Dans une petize série de recherches ils ont constaté que les cobayes traités par la voie sous-cutanée, moyennant des filtrats de bouillon-cultures de charbon, manifestaient un léger degré d'hyperréceptivité à l'infection d'épreuve.

Diphtérie.

I. – Schwarz (1929). Il paraît que l'inoculation sous-cutanée répétée au cobaye des filtrats de bouillon-cultures de diphtérie après la destruction de la toxine, rend plus grave l'évolution de l'inoculation successive de bacilles diphtériques virulents.

II. – On sait que les nouveau-nés présentent assez souvent l'infection diphtérique de la muqueuse nasale, de l'oreille moyenne, de la cojonctive, de l'ombilic, etc.; chez eux le bacille diphtérique ne produit pas une inflammation fibrineuse avec des pseudo-membranes, mais seulement des exsudats purulents et catarrhaux. Non rarement les nouveau-nés donnent une réaction de Schick négative, non pas à cause de la présence d'antitoxine dans leurs humeurs, mais grâce à une réelle hyposensibilité de la peau à la toxine diphtérique.

Suivant Gerbasi (1930), lorsqu'on injecte des enfants avec de toutes petites quantités de toxine diphtérique, par la voie sous-cutanée, on peut provoquer chez eux une modification de la réaction de Schick qui devient positive sans que l'on observe la modification du taux d'antitoxine dans le sang. L'hypothèse que dans le déterminisme de la réaction de Schick une précédente sensibilisation de l'organisme envers la toxine diphtérique puisse avoir importance, paraît donc justifiée par les résultats rapportés

plus haut; et l'on peut présumer que dans le mécanisme de l'immunité spontanée envers la diphtérie cette même sensibilisation puisse avoir son importance.

James M. Neill et William L. Fleming (1929) ont décrit deux formes d'hypersensibilité par rapport à des substances du bacille de la diphtérie, formes qui ont été rendues manifestes par une réaction immédiatement successive à l'injection intradermique d'antigènes différents dans les deux cas. En effet, les uns sont thermostables et les autres sont thermo- et chronolables, mais il ne sont pas inactivés par le formol. On peut transmettre ces formes d'hypersensibilité moyennant la méthode de Prausnitz et Küstner. On ignore l'importance de ces formes d'hypersensibilité dans la diphtérie; d'après les studieux qui les ont découvertes, elles pourraient être mis en rapporto avec le rash que l'on observe parfois au cours de la maladie et qui est l'expression d'un intoxication anaphylactique due à quelque composant des bacilles de Loeffler.

Vaccin Jennérien.

I. – Viganò (observation inédite, que l'A. eut l'amabilité de me communiquer (1930) vaccine 8 enfants avec de la lymphe filtrée sur bougie; chez 7 sujets il n'observe aucune réaction locale. A' bout de 8 jour, ayant constaté l'absence de toute lésion sur le point d'inoculation, il répète la vaccination, moyennant la lymphe ordinaire, avec laquelle il vaccine aussi une dizaine de contrôles. Ces derniers présentent des pustules régulières, tandis que les premiers 7 enfants sont atteints d'une fièvre élevée et montrent la formation de pustules très grandes, cratériformes, confluentes, qui guérissent lentement.

II. – Bussel et Mayzner (1930) sont d'avis que l'inoculation préventive de lymphe vaccinale formolée, renfermant le virus tué, pratiquée dans les enfants par voie sous-cutanée, mais surtout par voie intradermique, donne lieu à una hypersensibilité à cause de laquelle, la vaccination successive avec du virus vaccinal vivant rencontre, de la part des enfants préalablement traités, une réaction plus précoce et bien plus intense que celle donnée par les contrôles.

Ectodermoses neurotropes.

I. – Römer a constaté que la vaccination des sings moyennant un virus poliomyélitique rechauffé à 45° pendant 30′, favorise l'infection obtenue par une inoculation successive de virus.

Le même Auteur (1) affirme que le résultat de la réinfection dans les animaux qui ont été déjà atteints de la poliomyélite dépend du moment où l'on pratique cette réinfection. Si on recherche la réceptivité d'un singe 17 jours après le début de la maladie, on constate que, bien loin de se montrer réfractaire, l'animal contracte, en comparaison des contrôles, une maladie plus sérieuse que ces derniers. Römer est enclin à admettre que l'immunité soit précédée par un état d'hypersensibilité et même d'une véritable anaphylaxie.

Les recherches systématiques conduites par Leiner et Wiesner dans le but de vérifier l'hypothèse de Römer n'ont donné que des résultats négatifs (inoculation expérimentale pendant la période d'incubation et pendant l'évolution de la poliomyélite).

D'après Levaditi on ne pourrait donc parler d'anaphylaxie dans la paralysie infantile expérimentale.

II. – Netter (1920). « L'absence de pouvoirs défensifs de nature humorale et hystogène nous donne l'explication de cet état d'hypersensibilité que l'on constate chez les malades atteints d'encéphalite pendant l'évolution de la maladie et dans les premiers temps de la convalescence, hypersensibilité décelable soit biologiquement à l'aide de la transmission passive dans le lapin, soit cliniquement par l'observation de la fréquence des récidives chez les convalescents d'encéphalite » (2).

III. – Flexner S. et Lewis A. ont démontré que, tandis que le sérum provenant des enfants guéris de la poliomyélite est capable de neutraliser des doses de virus filtrat assurément mortel pour le singe témoin, le cheval réitérativement inoculé moyennant le virus, fournit un sérum qui n'a aucun pouvoir immunisant et qui semble même favoriser l'infection.

IV. – Flexner et Noguchi ont observé fréquemment que les injections de cultures du virus poliomyélitique n'ont pas d'efficacité pour les singes, dans le sens qu'elles ne produisent ni la maladie, ni l'immunité. Or, il suffise de continuer à pratiquer les injections pour voir se produire des paralysies, tandis, qu'en d'autres cas la résistence de l'organisme va augmentant, quoique le seul moyen sûr pour atteindre l'immunité soit celui d'avoir surpassé une atteinte de paralysie.

V. – Levaditi et Harvier ont étudié la propriété neutralisante de six sérums provenant de sujets frappés par encéphalite léthargique et

---

(1) Cité par Levaditi dans le Volume *Poliomyélite, Encéphalite, Herpès*, Masson (Paris 1922, v. p. 93).

(2) Citation de G. Dessy dans *Le conoscenze attuali sull'encefalite epidemica.* (Boll. Ist. Sieroterapico Mil., 1929).

myoclonique, dont la convalescence remontait à un, trois, quatre et dixsept mois.

Tous ces sèrums (exception faite pour un seulement) se sont montrés inactifs. Le malade, dont le sérum est capable de détruire *in vitro* les propreté pathogènes du virus, est un sujet guéri, de l'encéphalite léchargique depuis plus d'un an. Vice-versa, selon les observation des AA. mentionnés plus haut, il semble que, dans la plupart des cas, le sérum des convalescents, l'infection desquels est relativement récente, favorise au lieu de retarder l'infection expérimentale.

VI. – Levaditi C. et Lépine P. ont trouvé que les inoculations répétées de virus encéphalitique, dans le *cercopithecus callithrix* entraînent l'encéphalite dans le 66% des cas, tandis qu'une inoculation unique donne un résultat négatif. D'après ces AA. le fait que les inoculations bien supportées par un animal spontanément peu réceptif, produisent par leur répétition, une chute et non pas un rafforcement de l'état réfractaire, serait très intéressant. Ils pensent que ce résultat particulier soit du à ce que dans les maladies produites par ultravirus neurotropes, l'immunité est une fonction cellulaire et non pas humorale. Levaditi et Lépine se sont proposé de revenir sur ce sujet dans un travail ultérieur, car il s'agit d'un argument des plus importants et séduisants de l'étude des ectodermoses neurotropes.

Trachome.

Nicolle et Blaizot. La deuxième inoculation de virus trachomateux pratiquée dans l'oeil d'un chimpanzé après la guérison de la maladie, n'est pas suivie de phénomènes morbides remarquables; par contre si, quand on fait la réinoculation, quelques nodules sont encore en activité sur la muquese, on détermine une réinfection très aigüe. Après la maladie il se produit l'immunité; pendant la maladie il y a l'hyperréceptivité.

Hypersensibilité passive par rapport aux toxines

Je vais rapporter dans ce chapître des faits qui, tout en n'étant pas strictement liés à ceux que je viens de relater ici, peuvent néanmoins être rangés, jusqu'à un certain point, dans la même catégorie.

M. Rondoni a rapporté que Hausmann et Jacoby ont vu augmenter la toxicité de solutions toxiques données, par suite de l'addition de sérum antitoxique en petites doses. Rondoni admet que « dans la solution il y soient des prototoxoïdes qui se fixent sur les récepteurs cellulaires (ainsi que sur l'antitoxine *in vitro*), avec une avidité plus grande que celle de la toxine, et par là ils offrent, d'une certaine manière, une espèce de protec-

tion contre cette dernière, en préoccupant les points d'attaque, et en entravant, jusqu'à un certain point, l'action de la toxine même: l'orsqu'on ajoute à la solution toxique un peu d'antitoxine, celle-ci lie les prototoxoïdes et alors il semble que ces derniers n'existent plus, qu'ils ne développent plus leur action protective et inhibitrice *in vivo* et que la toxine a plus de liberté pour se réunire aux récepteurs appropriés ».

Nolf (cité par Arthus), en mélangeant des quantités différentes de sérum de chien en cours d'immunisation contre le venin du cobra, avec des quantité déterminées de venin, parvient à la conclusions que le sérum à faible dose, exalte l'action nuisible de l'inoculation du mélange dans les veines, c'est-à-dire, qu'il explique une action sensibilisante, tandis qu'à la dose élevée il supprime l'intoxication et confère l'immunité. D'où la conclusione que quand au commencement de l'immunisation les anticorps sont très rares dans le sérum d'un animal, il s'y trovent pourtant en dose suffisante à faciliter les faits d'anaphylaxie, et vice-versa en quantité insuffisante pour conférer l'immunité.

***

Maintenant, avant de passer à l'étude des causes des phénomènes examinés, je crois bon de faire suivre à la série imposante d'observations expérimentales rapportées plus haut, une série d'observations cliniques, universellement connues, qui ont une affinité la plus intime avec les premières.

Furonculose.

Les infections staphylococciques de la peau (furonculose) assument parfois une extension très grande; elles persistent longtemps en se déplaçant d'une zone cutanée à l'autre. Les furoncles donnent lieu assez souvent à la formation d'abcès plus ou moin volumineux, mais néanmoins ils ne sont que rarement la cause d'une pyohémie ou de métastases dans les organes internes, ce qui constitue un fait vraiment surprenant étant donné la grande fréquence et la longue persistance de la furonculose, et, en plus, la pénétration indubitable des germes dans la circulation. La maladie est locale et la prédisposition se borne à la peau dans laquelle il ne paraît exixter la possibilité d'une défense permanente, malgré l'aptitude à la guérison des innombrables localisations du germe et la persistance de celle-ci pour des périodes de temps plus ou moins longues. À la réceptivité anormale de la peau s'oppose la réfractariété ou la résistance certainement considerable de l'organisme. On peut faire les mêmes observations pour ce qui se rapporte à l'evolution des orgelets, des rhinites et des sinusites, des otites externes, moyennes, internes, dues aux staphylocoques.

Érysipèle

On sait très bien que l'érysipèle peut récidiver plusieurs fois dans la même région ou réapparaître en des régions différentes du corps et, que les complications et en particulier, la sepsis sont relativement rares (au dessous de l'un pour cent, d'après Jochmann).

Ce fait acquiert une importance remarquable, quand on pense à l'extension parfois énormement considérable de la lésion dermique, à la facilité de déplacement de l'érysipèle (les cas ne sont pas rares où une grande partie de la surface du corps est envahie, par étapes successives, par l'infection ayant un caractère nettement migrateur), à la grande quantité de germes que l'on arrive à retrouver, dans certains cas au moins, dans le derme, et enfin à la facilité avec laquelle le streptocoque provenant. des foyers parfois moindres ou, du moins, non appréciables (infections cryptogénétiques) arrive à pénétrer dans la circulation.

Endocardite lente maligne.

Cette affection a une évolution funeste, quoique les streptocoques s'installent bien rarement en des organes autres que l'endocarde, où l'infection reste localisée en peu de points. Parfois on peut démontrer pendant des mois la présence des germes dans le sang, sans d'autre conséquence que l'établissement d'embolies grossières, due à des causes mécaniques. Le sang des sujet atteints d'endocardite, à différence de celui des sujets normaux, n'explique pas toujours une action bactéricide par rapport au *streptococco viridans* dans un nombre assez grand de cas.

Rhumatisme poliarticulaire streptococcique

Les lesions sont en prévalence, ou uniquement articulaires, malgré la pénétration des germes dans les vaisseaux et leur présence dans la circulation; elles subsistent longtemps et peuvent récidiver facilement.

Bursites streptococciques.

Leurs récidives sont fréquentes; la maladie, localisée dans une atteinte à une séreuse déterminée, peut, successivement, en frapper d'autres, sans donner lieu, par cela, à d'autres complications, malgré le transport des germes par la voie hématique.

Bronchopneumonies et Pneumonie.

En certains sujets elles peuvent récidiver nombre de fois. Dans le cas de pneumonie on constate la présence des germes dans la circulation; mais ils ne se localisent dans aucun organe, du moins dans la plupart des cas. Par contre, dans les poumons, la maladie se transporte très fréquemment d'un lobe à l'autre et elle s'étende aussi du côté malade au côté san.

Tonsillite.

On sait que les tonsilles représentent une des portes d'entrée les plus habituelles pour les germes pathogènes qui parviennent, même sans produire des lésions sur le point d'attaque, à pénétrer dans les lymphatiques de la muqueuse tonsillaire et, successivement, à envahir le sang.

Il existe pourtant des tonsillites, dues vraisemblablement au streptocoque, lesquelles peuvent récidiver plusieur fois sans jamais se compliquer avec des métastases streptococciques à distance, et sans produire de sepsis.

Les streptocoques isolés des cas de tonsillite ne se différencient pas par leur propriétés culturales et biologiques, de ceux qui proviennent des septicémies. Il n'existe pas de traitement qui soit efficace contre la répétition indéfinie de ces formes morbides, excepté l'extirpation des tonsilles; l'élimination de ces dernières achève l'infection, puisque disparaît le seul territoire organique doué d'une réceptivité extrême, dont on est forcé de reconnaître le caractère local.

Rhume.

Il s'agit d'une légère affection qui récidive avec beaucoup de fréquence en devenant souvent, lors des récidives, plus incomode.

Les phénomènes locaux sont parfois très remarquables; cependant, les propagations sont limitées. Pour provoquer les rechutes, qui sont toujours dues certaiment à des germes, il suffisent des causes les plus insignifiantes, soit physiques, soit chimiques ou bien mécaniques, lesquelles rompent l'équilibre existant entre la muqueuse et le germe saprophyte.

Typhus.

À l'autopsie de quelques cas de typhus il est bien facile de voir des plaques ou des follicules solitaires de l'intestin, en différentes phases d'inflammation; en effet, tandis que chez quelques-uns le processus morbide

est encore à l'état initial, chez d'autres il est déjà arrivé à la nécrose. Les localisations tout à fait récentes s'accompagnent, dans le même trait intestinal, aux localisations anciennes. En quelques cas les lésions sont localisées uniquement à l'iléon, en d'autres cas au côlon, comme si la maladie n'ait recontré de la réceptivité que dans d'une ou dans l'autre portion de l'intestin. En d'autres cas, enfin, les lésions intestinales sont très rares où même nulles, quoique la symptomatologie n'ait présenté aucune déviation de la règle. Ces résultats sont surprenants si l'on pense que les germes pénètrent dans le sang en grande quantité et, nécessairement ils arrivent jusqu'aux follicules solitaires et aux plaques de Payer de l'intestin entier, où ils peuvent parvenir non seulement par voie hématique mais encore par la voie intestinale. En examinant l'intestin d'un typheux on reçoit l'impressione que l'infection s'étant localisée dans un segment de l'intestin même, trouve ici les conditions les plus favorables à sa propagation, tandis que d'autres traits qui, en d'autres sujets se présentent réceptifs, sont épargnés.

De tout cela on arrive à la conclusione que chez les divers individus, c'est seulement l'une ou l'autre portion de l'intestin qui présente de la réceptivité par rapport au typhus, ou que l'infection s'étant localisée par accident dans un segment, produit l'immunité relative à distance, et qu'elle laisse subsister ou même elle crée une réceptivité des segments les plus voisins de ce même segment intestinal.

Tubercolose.

La tuberculose cutanée, dans ses diverses manifestations morbides, est, en général, bénigne; par contre, elle est caractérisée, ainsi que toutes les formes tuberculeuses, par une chronicité considérable.

Je vais rappeler ici quelques unes parmi les formes tuberculeuses cutanées principales:

1) *Tuberculosis cutis propria.* Si elle se développe chez des sujets vigoureux, son pronostic n'est pas mauvais et la guérison peut arriver même spontanément (Bandelier u. Roepke « Die Klinik der Tuberkulose-Kabitzsch, 1914).

2) *Scrofuloderme.* Le pronostic est favorable et la guérison s'effectue facilment. S'il existe d'autres localisations tuberculeuses manifestes. qui fréquemment sont précédentes au scrofuloderme, elles influencent le pronostic général de l'état du patient, bien plus que la constatation du scrofuloderme.

3) *Lichen scrophulosorum.* Le pronostic est heureux; la lésion n'est pas le point de départ pour d'autres localisation.

4) *Tuberculosis cutis verrucosa.* Généralement ce processus reste localisé et son pronostic est favorable. Une infection des voies lymphatiques et des glandes lymphatiques régionales n'a été observée que rarement.

5) *Tuberculosis cutis necrogenica.* Ici le pronostic n'est pas autant favorable que lorsqu'il s'agit de la forme verruqueuse, à cause de la tendance à la propagation par voie lymphatique.

6) *Lupus vulgaris.* Il peut avoir une extension énorme et persister bien longtemps, sans produire pourtant des complications à distance, au moins dans la plupart des cas.

Scrofule. Habituellement le pronostic est heureux, malgré la comparticipation de nombreux groupes glandulaires (en général, dans la forme torpide, les glandes périfériques sont frappées, tandis que dans la forme hérétistique sont atteintes, en prévalence, les glandes lymphatiques bronchiales et abdominales), et malgré sa longue durée. C'est seulement dans la forme hérétistique, qui tire son origine de l'infection des voies respiratoires, qu'on constate, assez souvent, l'existence comme complication d'un catarrhe bronchial, facilement récidivante, et l'apparition d'une forme de tuberculose pulmonaire.

Tuberculose polmonaire. Il est vraiment frappant le fait que la tuberculose peut rester localisée dans un lobe pulmonaire pendant une longue période de temps malgré la pénétration de bacilles de Kock dans le sang et leur apport à tous les viscères. Même par voie expérimentale et en recourant à des artifices de technique particuliers, on a obtenu une tuberculose, en prévalance, pulmonaire, sans dissémination, malgré la gravité des lésions locales qui arrive même à la formation de cavernes. Tandis que la propagation du processus à d'utres viscères est relativement difficile, la diffusion au restant du poumon malade et la comparticipation du poumon de l'autre côté sont très faciles.

Capsules surrénales. Les localisations tuberculeuses bilatérales sont plus fréquentes que les localisations unilatérales. Seulement dans la moitié des cas de tuberculose surrénale il y a coexistence d'une localisation aux poumons: La propagation de l'infection des surrénales à d'autres organes est rare.

Rhumatisme tuberculeux. D'habitude il frappe plusieurs articulations dans lesquelles il démeure localisé pendant longtemps.

Tuberculose osseuse. Il y a des cas de localisation exclusive de l'infection tuberculeuse dans les os, même très éloignés, sans aucun rapport de circulation sanguigne ou lymphatique.

SYPHILIS.

Quoique cette infection soit toujours généralisée, elle peut avoir, non rarement, pendant la phase du tertiarisme, des extrinséquations cliniques bornées à un seul organe (gommes cutanées, lésions vasculaires, lésions hépatiques, etc.). Dans les localisations nerveuses on peut constater une forte quantité de spirochètes, qui vont coloniser d'autres territoires ou ils y produisent des lésions insignifiantes, tandis qu'ils donnet, in *situ*, des lésions d'une gravité extrème, et souvent rébelles à la thérapie.

Si, à l'aide d'interventions énergiques (malario-thérapie ou protéino-thérapie) on peut observer, dans un fort pourcentage de cas, l'arrêt, ou la régression des phénomènes morbides, certainement en rapport avec la guérison, du moins partielle, des faits locaux, on doit toujours craindre la possibilité des réchutes.

Même au cours des périodes secondaires on peut onserver, en certains cas, des lésions cutanées-muqueses vraiment frappantes, auxquelles ne fait pendant ni la gravité de la marche ultérieure de l'infection, ni la participation des organes internes qui doivent être envahis par un nombre excessivement grand de spirochètes. Dans ces cas l'allergie, qui est la cause des lésions, est localisée seulement, ou en prévalence, dans la peau laquelle présente une hyperriceptivité bien prononcée.

***

Les faits que je viens de rapporter plus haut, sont tellement connus qu'il n'est pas du tout nécessaire d'en faire une exposition plus détaillée, puisque, tout en ne se trouvant jamais groupés dans le même chapître des différents Traités, ils sont mis en évidence partout.

Ils offrent de l'intérêt, en vue de leur côté commun, qui peut être exposé comme suit: *en des maladies infectieuses déterminées, soutenues par des microrganismes ayant un pouvoir pathogène universel, c'est-à-dire pouvant infecter tout l'organisme (staphylocoques, streptocoques, pneumocoques, bacille de la tuberculose, spirochoeta pallida) c'est un organe seulement qui est atteint et dans celui-ci l'infection persiste et s'aggrave sans se répandre (ou seulement bien tard) au reste de l'organisme. Si la maladie locale guérit, même sans laisser de traces ou des lésions facilement décelables, elle peut récidiver avec une grande facilité dans le même siège et en provoquer une disposition morbide toute particulière. En d'autres mots, l'on pourrait affirmer que la localisation partiellement accidentale de microrganismes à pouvoir pathogène général, donne lieu à une disposition dans le siège de localisation et, s'il s'agit d'organes pairs, la disposition s'installe même dans l'organe contre-latéral.*

Maintenant, si l'on passe de l'analyse à la synthèse on peut aisément remarquer que tous les faits sur mentionnés, parsemés dans la vaste littérature immunologique, ont quelque chose de commun, malgré leur diversité apparente: en effet ils se développent dans le même plan, c'est-à-dire selon la même loi.

Moi même, le premier, (1924) en synthétisant les faits jusqu'alors à ma connaissance, je concluais par les propositions suivantes, se rapportant aussi aux faits plus récemment remarqués:

1) *Les injections de germes morts ou vivants — plus fréquemment et avec plus de sûreté si pratiquées à de faibles doses, répétées à court délais, plus rarement si à des doses élevées et distanciées — modifient le pouvoir de réaction de l'animal qui les reçoit, dans le sens de le rendre plus apte, en plusieurs cas, à subir successivement l'action nuisible exercée par une inoculation des mêmes germes vivants. À l'avenir il sera nécessaire d'établir plus profondement les causes pour lesquelles une ou plusieurs injections préventives conférent tantôt l'immunité, tantôt l'hypersensibilité par rapport aux mêmes germes.*

Cette modification ne peut pas être identifiée sans plus, avec une préparation anaphylactique, du moins conçue dans le sens qu'on attribue d'habitude à ce mot, car à la réinoculation expérimentale elle ne se manifeste pas avec les phénomènes du choc, qui chez le cobaye sont caractéristiques au plus haut degré, mais avec une diminution prononcée du pouvoir défensif contre l'action pathogène des germes, de sorte que ces derniers deviennent virulents pour les animaux appartenants aux espèces pour lesquelles ils ne le seraient pas ou le seraient à un degré fort limité.

2) *L'hyperréceptivité spécifique peut être transmise passivement dans l'animal neuf appartenant à la même espèce ou à une espèce différente, moyennant l'injection de sérum d'un animal rendu hypersensible ou même d'un animal hyperimmunisé. Cette hyperréceptivité est liée, en quelques cas, à des modifications humorales, mais en d'autres cas elle est liée à des phénomènes cellulaires, en totalité ou en prévalence.*

3) *Au cours de certaines maladies et, peut être pendant une phase déterminée de toutes les infections, les phénomènes d'hyperréceptivité exagérée prédominent de beaucoup sur les faits d'immunité, de sorte que la diffusion du processus morbide dans l'organisme en est favorisée.*

4) *La hyperréceptivité qu'on observe au cours des infections peut être générale ou bien bornée à un seul organe, de manière que c'est seulement dans celui-ci avec une grande prévalence sur les autres organes, que le processus infectieux va se propager électivement.*

5) *La tendance que certaines infections ont pour les récidives est es-*

sentiellement liée à la prédominance de l'hyperréceptivité sur la défense immunitaire.

6) *L'hyperréceptivité n'est pas strictement spécifique, mais elle peut se manifester envers de différents espèces de germes.*

Il est superflu de faire remarquer l'importance de ces faits par rapport à l'étude de la pathogénèse des infections chez quelquesunes desquelles le pouvoir de défense est exalté, tandis que chez d'autres l'on produit des conditions qui diminuent cette défense durablement, ou pendant une courte période de temps, ou bien de temps à autre.

Hyperréceptivité chez les porteurs de germes.

Dans les épidémies de méningite cérébro-spinale, de dysentérie, de typhus et paratyphus, de choléra, de diphtérie, de poliomyélite, etc., on a constaté que le nombre des porteurs sains de germes ou de virus est considérablement plus élevé que celui des malades.

Le fait a été remarqué par plusieur hygiénistes; parmi ceux-ci il y en a même quelqu'un qui éstime que dans les épidémie, ou du moins dans certaines épidémies, l'infection frappe la plupart, si non la totalité, de la population d'un pays. L'infection latente se développant sans la concomitance de phénomènes morbides, produit deux effets, antithétiques: d'un côté elle crée une troupe de porteurs qui vont s'immuniser peu à peu, et par cela elle limite, restreint, et éteint les épidémies; de l'autre côté, le porteurs contribuant puissamment à la dissémination des germes pathogènes, elle étende et augment l'épidémie.

L'infection latente provoque l'immunité en tant qu'elle consent une lente résorption des antigènes microbiens, de sorte qu'elle produit les effets d'une vaccination, rendue plus active à cause de l'identité entre le germe vaccinant et le germe infectant et du manque de toute dénaturation ou altération des microrganismes en des milieux nutritifs.

Voilà la conception classique; mais nous pouvons nous demander, en conformité à la masse imposante de faits que nous venons de rappeler, si la sensibilisation qu'on observe chez les porteurs peut donner toujours lieu à l'immunité, ou si elle puisse déterminer aussi une hyperréceptivité. Afin de résoudre ce problème il faudrait d'une large expérience qui, sans doute, n'est pas d'exécution facile. Elle devrait être divisée en deux temps et précisément: 1) faire devenir porteurs de germes tous les animaux appartenant à une série; 2) établir la réceptivité de ces animaux en comparaison de celle des témoins, vis-à-vis de l'apparition de la maladie contracté par la voie naturelle.

L'execution pratique de ces expériences se heurte à de telles diffi-

cultés que, pour le moment, je ne suis à même ni d'apporter quelque renseignement personnel qui soit utilisable pour la résolution du problème avancé, ni d'en déduire de la litérature. Peut-être y-a-til une seule série de recherches qui puisse être utilisée dans ce but; il s'agit des observations d'épidémiologie expérimentale faites par Topley.

Ce rechercheur a pu établir une série de faits qui sont intéressants de tout point de vue, et parmi lesquels je vais citer ceux qui sont liés plus strictement au thème dont il est question. Topley infecte par voie orale un nombre donné de souris, moyennant le bacille du typhus des souris et il les introduit en des cages (villages) où il se trouve un certain nombre d'animaux. Les souris infectées par voie expérimentale répandent l'infection, qui est rapidement transmise à la grande majorité des animaux constituant le village; mais, bien que dans les déjections d'un haut pourcentage d'animaux on rencontre la présence du bacille du typhus des souris, aucun animal succombe à la maladie, pendant une longue période de temps. On observe seulement une augmentation pré-épdémique de la mortalité, augmentation due à des causes indépendantes de l'infection expérimentale. Ensuite les souris commencent à mourir par suite du typhus, en nombre plus ou moins remarquable suivant les conditions de l'expérience.

Les faits se développent de la même façon, aussi dans le cas d'une infection naturelle due à un germe de la septicémie. Un jour Topley trouve dans un des villages sains, une souris succombée à la pasteurellose; pendant plus d'un mois aucune souris succombe à cette maladie, mais à la fin de cette période l'A. remarque une augmentation de la mortalité due à de différentes causes, augmentation qui est immédiatement suivie par un flot de mortalité due à la pasteurellose.

Au cours de ces évenements Topley n'a pas pu établir, quoique pour plusieurs raisons le fait puisse être probable, l'existence d'une infection latente de pasteurellose chez les animaux faisant partie du village.

Topley a rapporté que Peters, a observé dès le 1911, à l'occasion d'un épidemie de diarrhée, éclose pendant l'été, une succession de faits parfaitement similaires. Peters emploie le terme de « *coéfficient épidémique* » pour décrire l'équilibre des forces qui tendent à produire l'éclosion de l'épidémie. En adoptant cette terminologie, Topley affirme, à son tour, que la phase pré-épidémique est caractérisée par une augmentation du potentiel épidémique et que c'est seulement lorsque celui-ci a atteint une valeur déterminée, que la seconde phase du processus, c'est-à-dire l'augmentation de la mortalité due à l'éclosion de l'infection peut faire son apparition.

Quelles sont les causes de l'augmentation du coéfficient épidémique?

J'estime très importante, pour éclaircir les faits, la constatation faite par Topley, d'une diminution du nombre des porteurs du bacille du typhus des souris, consécutive à l'éclosion de l'épidémie. Celle-ci éclatée, la mortalité d'un village tend, après une période d'augmentation, à baisser, jusqu'à descendre, peu à peu, au niveau du zero; mais si l'on introduit dans le village des animaux neufs, on fait remonter à bout d'un court délai la mortalité non seulement aux dépens des immigrés, mais aussi de la population primitive de la colonie. Si l'introduction de groupes d'animaux susceptibles est irrégulière ou si elle est effectuée une seule fois, il se produit, par rapport à la mortalité, des effects moins sensibles que lorsque l'immigration est faite par petits groupes, réguliérement distanciés entre eux. Par cela, dans les conditions de ces expériences, une infection microbienne qui tend à se propager par voie naturelle, peut être maintenue dans un lot de souris, pour une période indéfinie, à une seule condition: c'est-à-dire que l'immigration des animaux sensibles soit continuelle, àfin de remplir les places laissées vides par les animaux succombés.

Pour ce qui se rattache à la quantité de germes employés initialement pour infecter un groupe déterminé d'animaux, Topley et ses élèves, en confirmant les données précédemment rapportées par la litérature, ont constaté qu'elle a une valeur secondaire, car des quantités qui sont entre elles comme 10 à 10 millions, ont à peu près la même influence par rapport à la mortalité.

Ensuite, Topley a pratiqué nombreuses observations intéressantes sur les effets de la dispersion des animaux infectés pendant la période pré-épidémique, observations sur les quelles je n'ai pas l'intention de m'arrêter.

Il est important de rappeler ici que Dudley, en étudiant l'épidémiologie de différentes infections dans une communauté humaine relativement isolée, a pu démontrer que les épidémies suivent l'évolution établie par Topley sur l'appui de données expérimentales, et particulièrement que la mortalité augment lorsqu'on ajoute aux collectivités infectées, des immigrés susceptibles. Tout d'abord l'augmentation de la morbidité est due à l'infection et à la maladie des immigrés mais elle s'étend bientôt même aux premiers individus, faisant partie de la collectivité infectée, lesquels avaient échappé à la maladie, et l'on arrive même à voir quand il s'agit de la grippe) que quelques uns des sujets qui avaient été infectés au début de l'épidémie tombent nouvellement malade.

Dudley est d'avis que trois facteurs aient une influence particulière sur le résultat d'une infection (apparition de la maladie ou non), et précisément: 1) la quantité de germes reçus dans une unité de temps; 2) la quantité de germes détruits; 3) le degré de l'augmentation de résistence

ou de l'affaiblissement spécifique ou aspécifique provoquée par les protéines du germe.

À propos de ce dernier point, je ne trouve dans l'abrégé que j'ai a ma disposition, aucun renseignement ultérieur, qui serait indispensable pour bien comprendre la pensée de Dudley, pas trop éloignée peut-être de ce que j'admet et que je tâche de développer.

Du peu de données que je viens d'exposer il ressort que le coéfficient épidémique, pendant la période d'incubation d'une épidémie, lorsque la grande majorité des sujets appartenant à une collectivité présente une infection latente, va augmenter de plus en plus jusqu'à l'éclosion de l'infection. Quelles sont-elles les causes de cette augmentation ? Nous pouvons supposer que la virulence du germe augmente de plus en plus, que la quantité de germes reçue dans l'unité de temps s'accroît, que la résistence des porteurs soit en diminution grâce à des causes spécifiques ou aspécifiques.

On ne peut rien dire de positif à propos de l'augmentation de la virulence des germes, car il n'y a rien qui puisse la prouver effectivement; j'estime même que, surtout au cours des rechutes des épidémies, les faits témoignent contre cette supposition. D'ailleurs, en partant des données de Topley on peut tirer déjà une indication qui est contraire à cette hypothèse; à savoir: la diminution, du début de l'épidémie, du nombre des porteurs; un fait, celui-là, absolument inconciliable avec l'augmentation de la virulence.

Dans des épidémies par septicémie due à la pasteurellose chez les cobayes, j'ai constaté, ainsi que l'ont observé Dessy et Scattolin dans mon laboratoire, que la virulence des germes isolés du sang du coeur, peut être très modique pour les cobayes normaux, déjà lors du premier isolement. On voit donc se vérifier le fait paradoxal d'une infection épidémique spontanée à marche mortelle, soutenue par des germes qui, inoculés par voie sous-cutanée ou endopéritonéale, se montrent peu pathogènes pour les animaux de l'espèce atteinte.

Peut-être on ne peut pas avoie des doutes sur la possibilité que la quantité de germes reçue dans l'unité de temps croît avec la progression de la période d'incubation, car il est évident que l'occasion de la contagion est plus grande, si l'on fait augmenter le nombre des porteurs. Si l'élimination et la destruction des germes ne peuvent pas compenser la quantité reçue dans l'unité de temps, il se produit une augmentation de la charge microbienne, qui peut influencer l'éclosion de l'infection. Mais il ne faut pas oublier que Topley a démontré que des quantité de germes fort différentes (1 et 1 milion) n'influencent pas trop différemment la morbidité, et qu'avec l'apparition des cas de maladie, la quantité de germes éliminés devient vraiment plus grande, de sorte que plus

grande aussi sera la probabilité de l'infection, tandis, qu'en réalité le nombre des porteurs est en diminution.

Que la résistance vis-à-vis d'une infection déterminée puisse diminuer par des causes aspécifiques, microbiennes ou non, c'est une chose tellement connue, qu'elle n'exige pas du tout d'être démontrée. Aux épreuves très nombreuses que l'on connait déjà, j'en peux ajouter une, personelle, car j'ai observé une augmentation remarquable de la réceptivité pour les streptocoques d'origine humaine, ordinairement peut pathogènes pour les chevaux; augmentation qui se manifeste lorsque ces animaux présentent, au moment de l'injection de streptocoques, une infection de fièvre pétéchiale latente. Il s'établit d'abord une localisation streptococcique qui, en général, frappe les articulations de ces animaux; puis on voit éclater en forme grave et non rarement léthale, l'infection pétéchiale typique, soutenue par des causes que pour le moment on ne connait pas, si l'on veut se rapporter objectivement à l'ensemble des données actuelles de l'expérience.

La possibilité théorique que l'apparition de quelques cas isolés d'une maladie déterminée ou même d'un épidémie, soit liée avec une diminution de résistance, existe vraiment; mais, d'après mon avis, c'est bien douteux que cette possibilité se soit vérifiée dans les conditions expérimentales de Topley et au cours des observations de Dudley.

Du moins, il n'y a rien qui démontre ce fait. La possibilité que la sensibilisation, moyennant des antigènes microbiens, provoque une augmentation de réceptivité est largement appuyée par nombre d'épreuves expérimentales que je viens d'avoir analytiquement relatées plus haut. Et cette possibilité n'est pas en désaccord avec les données de Peters, de Topley et de Dudley; au contraire l'augmentation du coéfficient épidémique — ce qui est un fait réel — peut être clairement expliquée par une probable augmentation de la réceptivité qui peut se transformer avec une facilité extrème. dans un état d'immunité.

Les cause de l'hyperréceptivité.

Pour examiner les causes probables de l'hyperréceptivité produite moyennant la sensibilisation des animaux envers les antigènes microbiens, il faut rappeler quelques lois d'immunologie.

Hypersensibilité envers les toxines.

On sait que l'inoculation de substances ayant ou non un pouvoir antigène, modifie d'une façon varié l'aptitude de l'organisme à la réaction.

La connaissance du phénomène paradoxe dit de Behring est très importante pour l'analyse que nous nous sommes proposés.

L'inoculation répétée dans les animaux, par courts intervalles, de quantités infimes d'exotoxines (Behring, Waldimiroff, Brieger, Knorr, Kitashima, Kretz, Nicolle et Pozerski, Nicolle et Abt, Loewi et Meyer, Ehrlich, Schik et So, etc.) ou d'endotoxines (M. Nicolle, Zironi) donne lieu à une hypersensibilité tellement prononcée que les sujets peuvent succomber à l'injection de 1/800 seulement de la dose de toxine mortelle pour les animaux neufs, atteignant le total des doses inoculées pendant deux semaines 1/400 de la dose minima létale.

Chez les hypersensibles, l'inoculation de mélanges neutres pour les animaux neufs de toxine et d'antitoxine (Kretz) peut provoquer une intoxication mortelle. L'hypersensibilité paradoxe aux toxines n'est pas transmissible passivement moyennant l'inoculation de sang; mais dans les humeurs on peut démontrer plutôt la présence d'antitoxine en quantité énormement supérieure à celle qui est nécessaire pour neutraliser la dose de toxine qui réussit léthale (Behring). L'hypersensibilité paradoxe est donc essentiéllement histogène et, d'après Behring et Kretz, elle est le résultat d'une augmentation de l'avidité et du nombre, des récepteurs cellulaires desquelles dépendrait, suivant la théorie de Ehrlich, la fixation des toxines sur les cellules. Zironi admet que l'hypersensibilité puisse être due à l'ensemble de plusieurs causes, parmi lesquelles on voit prédominer l'accumulation fonctionnel des stimulations.

L'hypersensibilité paradoxe du même Behring et de plusieurs autres observateurs a été identifiée avec l'anaphylaxie; au contraire, Zironi a proposé de la considérer comme un phénomène à lui-même, surtout parce qu'elle n'est pas transmissible par voie expérimentale et qu'elle ne se manifeste par les phénomènes du choc anaphylactique ou de l'anaphylaxie sub-aigüe ou chronique, mais par les caractéristiques propres aux toxines (tétanique, botulinique, dysentérique, etc.) employées. Cette différenciation à été suivie et défendue ensuite par Doerr.

Ensuite Otto a expérimentalement prouvé que l'hypersensibilité à la toxine tétanique peut persister longtemps, même après l'interruption des stimulations et qu'elle peut être trasmise aux fils; mais d'habitude, lorsqu'il n'y a plus de stimulation, elle disparait.

Suivant Zironi, l'hypersensibilité aux toxines pourrait-elle être un facteur de grande importance dans la pathogénèse des toxi-infections, puisque les maladies ne repètent pas le tableau que l'on produit avec une injection brusque de toxine, mais elles peuvent être comparées plutôt aux tableau obtenu par l'inoculation renouvelée maintes fois de toutes petites quantités de toxines, pratiquée à courts intervalles.

On n'ignore pas que dans les maladies infectieuses, surtout dans celles

à évolution chronique, on constate fréquemment l'existence d'une hypersensibilité marquée vis-à-vis de certaines antigènes microbiens qui, dans les animaux normaux, sont doués d'un pouvoir toxique modique (tuberculine, malléine, etc.).

Finzi, Zironi, Micheli, etc. ont admis que ces formes d'hypersensibilité doivent être distinguées elles aussi de l'anaphylaxie. Zironi les a rapprochées de l'hypersensibilité paradoxe typique de Behring envers les toxines.

Incontestabilement ces formes d'hypersensibilité ont leur cause particulière dans une modification des cellules: tout essai pour en établir les modalités intimes est purement hypothétique, car les récepteurs, l'augmentation de leur avidité, l'élaboration des enzimes qui agiraient dans les cellules en transformant les toxines ou les antigènes microbiens en des supertoxines, ne sont pas des faits démontrés, mais seulement des hypothèses expérimentales géniales et intéressantes, par lesquelles on a tâché d'expliquer une série de phénomènes se développant dans un champ qui nous est encore inabordable et dont il se rend manifeste seulement quelques effets résultant de l'entrelacement de qui sait combien de causes et quelles causes.

Zironi attribua une grande importance à l'hypersensibilité dans le déterminisme de la maladie, dont les symptômes et les lésions anatomiques sont l'expression de l'hypersensibilité, aussi que d'autres facteurs. Il est vraisemblable, et même sûr, qu'elle facilite jusqu'à un certain degré, la propagation des germes *in vivo*, c'est-à-dire qu'elle soit une des causes de l'hyperréceptivité. J'ai dit jusqu'à un certain degré car l'immunité, ainsi qu'il ressort des études de plusieurs savants, peut être la conséquence de une condition d'hypersensibilité et d'hyperréaction (Rössle, Klinkert, Zironi, Metalnikov, etc.).

L'hypersensibilité est utile ou bien nuisible, suivant son degré et, ainsi que l'observe justement Metalnikov, suivant la quantité des germes contre lesquels l'organisme doit lutter et enfin — ce qui me semble logique — suivant la puissance de la réaction.

Si l'on ne peut pas nier l'importance qu'une forme d'hypersensibilité, analogue ou non à l'hypersensibilité aux toxines, a dans la détermination de certains faits d'hyperréceptivité (comme d'ailleurs les expériences faites par Corpaci, entre autres, sur la sensibilisation des cobayes vis-à-vis de *brucella abortus* l'ont clairement démontré) on ne peut pas certainement affirmer que, dans toutes les expériences cités cette hypersensibilité ait joué un rôle fondamental; en effet en plusieurs cas, l'hyperréceptivité a été provoquée non seulement avec l'inoculation de sérum d'animal hyperréceptif et même d'animal hyperimmun (V. les expériences de Calmette, Dessy, etc.) mais aussi avec l'inoculation de germes maintenus en suspension dans les immunsérums et ensuite lavés (Calmette).

PROPRIÉTÉ IMMUNITAIRES DES HUMEURS CAUSE DE L'HYPERRÉCEPTIVITÉ

Il est généralement connu que des cobayes activement ou passivement immunisés contre le vibrion cholérique ou le bacille typhique peuvent mourir avant des contrôles si on leur injecte dans le péritoine une grande quantité de germes (Pfeiffer). D'habitude on attribue la mort à la lyse des microbes et à la mise en liberté, subite et brutale d'un grand nombre d'endotoxines. L'animal succombe non pas à l'infection mais à l'intoxication, par suite de l'excessive intensité de la défense.

Dans les cas d'hyperréceptivité relatés, pourrait on attribuer la mort des animaux à l'intoxication due à la lyse des germes?

En effet ce ne serait pas le cas dans la plupart des expériences connues: Redaelli, par ex., au cours de ses recherches très diligentes, a rencontré dans les animaux hyperréceptifs la présence d'un nombre énorme de nodules mycotiques, comme si la destruction de nocardies, qu'il constata très intense dans les animaux normaux, eût été moins marquée dans le cas des animaux sensibilisés, hyperréceptifs.

Dans les recherches de Cuboni les lapins sensibilisés moyennant des spirochètes et inoculés, ensuite, avec une dose non infectante pour les témoins, ont eu, il est vrai, une infection légère, mais il n'ont pas montré des faits d'intoxication tels à faire supposer que l'infection en fût la conséquence. Et de même ce n'est pas la seule lyse des spirochètes qu'on peut considérer comme la cause de l'intoxication présumée, car dans les animaux témoins qui ne sont pas infectés, elle se produit en un degré probablement plus remarquable. Ce n'est donct l'exces de la lyse, ni la mise en liberté des endotoxines qui peuvent déterminer l'hyperréceptivité.

Selon une subtile hypothèse de v. Pirquet, qui peut être considérée comme la base de presque toutes les interprétations des phénomènes d'anaphylaxie et qui fut modifiée et amplifiée par Vaughan. Thièle et Embleton et par Friedberger, toutes les protéines non désintégrées, mêmes celles des germes, sont atoxiques, mais elles renferment toutes, parmi leurs groupements chimiques des noyaux toxiques indistinctement. Ces groupes ou noyaux toxiques qui restent inactifs dans la protéine intègre, quand il sont combinés avec d'autres substances sont mis en liberté et rendus actifs par une digestion enzimatique dans les humeurs.

Les enzimes digestifs sont spécifiques pour chaque protéine et préexistent à son inoculation, ou bien ils sont élaborés par les cellules sous l'influence du stimulus spécifique: ils ne sont que les anticorps lytiques. Thiele et Embleton affirment que si dans les humeurs on ne rencontrent pas pathogènes parce qu'ils les microorganismes ne rencontrent pas dans

les humeurs des enzimes lysant leurs protéines, ne peuvent devenir pathogènes parce qu'ils n'ont pas la possibilité de devenir toxiques, de sorte qu'ils ne sont pas nuisible pour les cellules qui les fagocitent et les détruisent.

De plus, si les enzimes lytiques se trouvent en grande quantité dans le sang, ils entament avec une énorme rapidité les protéines et ils les décomposent rapidement jusqu'à leurs composants derniers qui — par eux-même — sont tous atoxiques; et, même dans ce cas, l'animal reste indemne. Au contraire, une concentration modique des ferments lytiques pas adaptés à les détruire rapidement, est la cause de la production *in situ* de substances toxiques aux dépens des protéïques des germes paralisant tous les phénomènes d'une défense, est la condition première de la naissance d'une infection. Naturellement, pour devenir pathogène, un germe doit tirer nécéssairement les aliments des substances de l'hôte et il doit acquérir un certain degré de résistance au pouvoir alexique normal du sang, illustré par Buchner. Toujours suivant Thiele et Embleton les germes pourraient atteindre ce but en se revêtant d'une capsule, c'est-à-dire d'une cuirasse apte à fournir, par digestion partielle due aux enzimes, la matière première avec laquelle s'accomplit l'élaboration des substances toxiques ayant une action aggressinique, sans la nécessité de léser les germes pour tirer de leur corps des substances atoxiques.

En conformité de cette conception théorique les mêmes AA. affirment qu'il est possible de rendre pathogènes les microrganismes qui ne le sont pas à cause de l'absence, dans les humeurs, des enzimes capables de les entamer, en favorisant la formation de ces derniers, moyennant l'inoculation préventive de germes tués. Ces AA. affirment encore qu'on peut rendre pathogènes les microrganismes qui ne le sont pas à cause de l'exces normal des enzimes dans les liquides organiques, en empêchant l'action des enzimes mêmes, au moyen de procédés opportuns. Tous les faits d'une réceptivité augmentés par suite de l'immunisation, dont nous avons parlé, rentreraient dans la premiére série de cas et la transmission passive de la sensibilisation deviendrait très facilement compréhensible. Mais cette construction théorique, ingénieuse et séduisante, se heurte à la difficulté fondamentale qu'aucun des faits qui lui servent de base peut être considéré comme démontré, de sorte que toute la construction devient hypothétique. Dans sa claire simplicité elle rapporte l'entier phénomène de l'infection aux seuls facteurs humoraux, en négligeant les cellules et leur action et se démontrant, déjà par cela, viciée *a priori* par unilatéralité.

Mais nul doute que beaucoup d'exemples de transmission d'hyperréceptivité pourraient être partiellement expliqués avec cette hypothése c'est -à-dire, en voulant synthétiser, par l'existence, dans les humeurs,

d'anticorps ou d'enzimes spécifiques, aptes à tirer les subtances toxiques des composants atoxiques des germes.

Propriétés immunitaires des cellules causant l'hperréceptivité

Si les faits de défense, comme il est desormais pacifiquement admis, sont les résultats des modifications des cellules et si l'immunité, en général, se rapporte principalement au facteur histogène, on ne peut pas hésiter à attribuer *a priori* aux modifications des cellules la cause première de l'hyperréceptivité. Il serait bien aise de supposer que les anticorps ou les enzimes spécifiques, fixés sur les cellules, non différents, au fond, de ceux qui sont contenus dans les humeurs, pourraient, en entamant les protéines ou les substances des germes, en tirer les substances toxiques qui paralisent la défense cellulaire, c'est-à-dire l'arme principale de l'organisme.

On ne peut contester que rapporter l'hyperréceptivité au même facteur soit dans les cellules soit dans les humeurs, satisfait l'esprit et notre besoin inné de semplifier les phénomènes que nous examinons, en les rapportant à un nombre de causes le plus petit possible.

Mais en considération du fait que — ainsi que je l'ai mentionné plus haut — tous les essais explicatifs se développent dans un champs hérissé d'hypothèses et ils n'offrent donc aucune sûreté objective, nous ne pouvons pas exclure, déjà *a priori*, l'intervention de modifications des propriétés des cellules qui n'ont pas de rapports avec la formation d'anticorps ou d'enzimes spécifiques. Qu'est-ce que l'aptitude à réagir des cellules vis-à-vis de stimulations données? et pour combien de facteurs et pour quels facteurs pourrait-elle augmenter ou diminuer?

Ces problèmes très importants pour le physiologiste et pour l'immunologiste attendent encore leur solution.

D'après ce qu'on a dit jusqu'ici, l'hyperréceptivité serait l'effet de causes cellulaires diverses (augmentation de sensibilité des tissus vis-à-vis des substances microbiennes, primitive ou secondaire à l'action que les anticorps liés aux cellules développent sur les composants des germes) et de causes humorales (présence dans les humeurs de substances actives sur les germes).

L'anaphylaxie comme cause d'hyperréceptivité.

La différentiation des états allergiques humoraux et cellulaires de ceux qui sont propres à l'anaphylaxie, qui elle même comme cause fondamentale l'action des anticorps sur les antigènes, c'est une chose bien fort ardue et peut-être même impossible à l'état actuel de nos études.

L'anaphylaxie est la cause pour laquelle les protéines hérérologues atoxiques, peuvent devenir toxiques: elle s'accompagne de phlo-

goses locales, lentes, de la cachexie des animaux, de fièvre. Obtenir le choc brutal, ou la fébricule, la crise violente de destruction de grande quantités d'hématies et de leucocytes dans la circulation, ou la crise hémoclasique modérée et inappréciable, dépend uniquement de la dose de l'antigène réinoculé ou de la modalité de la réinoculation.

En vue de cette profonde évolution de nos connaissances, étant éliminée la fausse idée que l'anaphylaxie se borne seulement au choc brutal, tombent plusieurs préjudicielles qui existaient contre l'identification de l'hyperréceptivité vis-à-vis des germes, avec les phénomènes anaphylactiques. Mais, quoique toute affirmation à ce propos soit prématurée et qu'il soit convenable de procéder avec la précaution la plus grande (toute affirmation décidée en un sens, semblant être, dans ce champ, la cause du réveil de doutes insolubles) peut-être est-il opportun de distinguer l'anaphylaxie de l'hyperréceptivité, de la même façon que, on ne peut pas indentifier suivant Friedberger la maladie infectieuse avec une crise anaphylactique et la guérison avec une déanaphylaxie et non plus.

Les analogies d'évolution de l'hyperréceptivité avec l'anaphylaxie sont évidentes: je citerai la transmission passive des deux conditions morbides, la spécificité considérable si non absolue, une certaine analogie d'évolution, le dommage de l'organisme par la réinoculation de l'antigène.

D'après Nolf (1910) l'anaphylaxie est un état intermédiaire de l'immunisation, comme le prouve la façon avec laquelle le chien réagit aux injections de sérum éthérologue; lors de la première administration intraveineuse il résiste parfaitement, sans ressentir aucun trouble (c'est-à-dire qu'il a une immunité naturelle), mais lors des injections successives, pratiqués à 7-15 jours d'intervalle, il présente des phénomènes anaphylactiques prononcés; enfin, après 4 ou 5 inoculations pratiquées encore successivement, il ne réagit plus. Il a donc nouvellement acquis un état d'immunité, qui est identique dans les effets, mais fort différent pour sa cause, à l'état normal préexistant. Arthus a confirmé l'observation de Nolf à laquelle moi même je peux apporter, dans un autre champ, une contribution: en effet, répétant en 1921 pendant plusierus mois des injections intraveineuses de globules rouges de mouton chez deux chevaux, injections régulièrement répètée tous les 7 jours, j'ai vu, d'un côté, s'attenuer graduellement et disparaître enfin les manifestations anaphylactiques qu'ils présentaient lors des premières réinjections, et, en même temps, les hémolysines du sérum des animaux déscendre de leur titre de 1/4000 jusqu'à celui de 1/100.

Or, dans la plupart des recherches rapportées, l'hypersensibilité est liée à l'immunisation partielle, d'une façon tout à fait analogue; en poursuivant les inoculations, l'hypersensibilité est remplacée par un état d'immunité.

Mais je dois rappeler ici que la valeur de ce parallelisme d'évolution est attenuée par quelques recherches faites par Arthus même, avec lesquelles il a démontré que l'anaphylaxie est complètement indépendante de l'immunité, et qu'elle ne représente pas la phase initiale de l'immunisation, mais un phénomène isolé. À la même conclusion vont aboutir d'autres considérations, parmi lesquelles il y a celles tout à fait récentes d'Otto sur la différence entre les anticorps anaphylactogènes et les autres. Mais la supposition d'une différence réelle entre l'anaphylaxie et l'hyperréceptivité provoquée vis-à-vis des germes plus surement que sur ces considérations, s'appuie plutôt sur le fait que les symptômes de l'hyperréceptivité sont nettement distinguées des symptômes anaphylactiques. Dans l'expérience de Noguchi, par exemple, les lapins hypersensibilisés continuent à se comporter pour deux bons mois, à partir du moment de l'injection cérébrale, comme les lapins normaux, et c'est seulement à bout de cette longue période qu'ils commencent à manifester les symptômes propres de l'encéphalite diffuse. Quelle forme d'anaphylaxie a une si longue période de latence? Au surplus il n'y a pas des preuves que les chocs anaphylactiques agissent en favorisant les infections: au contraire ils sont — pour ainsi dire — utilisés dans la thérapie de beaucoup de maladies. D'ailleurs il ressort de plusieurs faits attentivement observés, qu'un attaque anaphylactique sérieux ne prédispose point aux infections. Thiele et Embleton affirment que les cobayes sensibilisés au moyen de l'albumine d'oeuf, inoculés moyennant des doses de cette substance capable de déclancher un choc grave mais non mortel et un staphylocoque facilement virulentable par d'autres moyens, supportent sans présenter aucune lésion quatre agar-cultures du germe. Au cours des expériences de Kramer et Willis, qui avaient repris celles de Kramer, on a constaté que l'allure de l'infection tuberculeuse dans le cobaye, n'était nullement modifiée par des chocs anaphylactiques répétés, provués par l'administration de l'albumine d'oeuf. Moi même, je ne suis pas parvenu à produire dans le cobaye une infection avec le b. de Bang et un pseudo-charbon inoculés dans le péritoine ou sous la peau, malgré la provocation simultanée d'un choc anaphylactique par moyen d'un sérum équin, alors que, moyennant le traitement préventif avec le bacille de Bang, on réussit à rendre ce germe virulent pour le cobaye.

Il est vrai qu'on ne peut pas donner valeur à ces expériences pour l'interprétation du fait à l'examen, car on peut remarquer bien justement qu'il y une différence entre l'effet d'un choc anaphylactique qu'on peut obtenir au moyen des protéines, et la réaction anaphylactique apte à se développer au sein des tissus dans le cas où l'organisme est anaphylactisé envers les germes qui arrivent à s'y multiplier. Dans un cas il s'agit d'un phénomène généralisé d'une grande intensité, mais de courte durée; dans

l'autre cas les lésions sont moins graves mais continuelles, non générales mais se produisant dans la même zone où les germes se multiplient.

Il n'est donc pas illogique de penser, au moins jusqu'à une épreuve contraire, que les deux faits peuvent avoir une valeur différente dans la production des infections.

C'est dans le but di différencier les deux conditions que j'ai conseillé M. le Dr. Corpaci d'essayer de désensibiliser les cobayes hypersensibles et hyperréceptifs au bacille de Bang, moyennant l'inoculation sous-cutanée de fortes quantités de germes tués, mais non à la dose apte à tuer les animaux. Consécutivement à ces essais de déanaphylactisation qui se sont traduits par des réactions locales imposantes, on a pratiqué l'inoculation d'une dose léthale pour les autres animaux hypersensibles. Tous les cobayes sont morts dans la même période de temps.

Mais si cette expérience est apte à prouver qu'au cours de l'hypersensibilité on ne peut pas déterminer un état de désensibilisation autant facilement qu'au cours de l'anaphylaxie, elle n'est pourtant pas suffisante à démontrer qu'entre l'hyperréceptivité et l'anaphylaxie il y a une distinction, de sorte qu'il est nécessaire d'invoquer de nouvelles investigations.

Les anticorps peuvent-ils exalter la virulence des germes ?

Quelques unes des recherches rapportées, attirent l'attention sur un fait qui, dans le développement ultérieur de ces études, sera digne de la considération la plus attentive.

Les expériences, citées plusieurs fois, de Calmette sur l'injection de bacilles de la tuberculose suspendus en du sérum d'animaux hyperimmunisés, et ensuite lavés, preuvent que les anticorps peuvent agir sur les germes en les entrainant à se modifier et à assumer des propriétés plus essentiellement pathogènes. À l'appui de cette possibilité pourrait-on invoquer aussi les observations de Segre qui, chez les animaux rendus allergiques pour la tuberculose, a constaté, consécutivement à l'inoculation de bacilles de culture, une apparition plus rapide que chez les témoins, de ces formes bacillaire que l'on retrouve dans les lésions *in vivo* et auxquelles, surtout à la suite des études bien connues de Töppich et Gromelski, on attribue une action pathogène véritable, alors qu'on admet que les germes des cultures *in vivo* dégénèrent et donnent origine seulement aux vrais parasites.

Les quelques expériences rapportées feraient supposer que les anticorps ou certaines catégories de ces derniers, en agissant sur les microrganismes pourraient en augmenter la virulence ; mais étant donné le manque des épreuves, il faut procéder avec beaucoup de prudence et ne donner à ces études si intéressantes que la valeur d'encouragements à essayer à nouveau.

Toujours dans cet ordre d'idées il est bon de rappeler que les anticorps *in vitro*, en agissant sur les microrganismes respectifs, stimuleraient la reproduction (Bandi, Ch. Nicolle, etc.). Bien que les conditions *in vivo* soient profondement différentes de celles *in vitro*, toutefois si l'on pouvait démontrer la vérité du fait admis par Bandi, par Nicolle, etc. on pourrait comprendre que les anticorps, *in vivo*, en des conditions données, puissent stimuler la multiplication des germes. Mais mes expériences et les épreuves expérimentales rigonreuses exécutées recémment par M.lle Fugazza sous ma direction, tendent à démontrer que les faits admis par Bandi ont été erronément interprétés et que les antisérums *in vitro* ne stimulent pas la multiplication des microbes dont l'augmentation apparente dépend de la précipitation de grandes quantités de substances protéiques avec les germes agglutinés à l'état naissant.

L'hyperréceptivité serait-elle due à la perte du pouvoir bactéricide normal ?

Est-ce que l'hyperréceptivité se base sur la perte ou sur l'atténuation des activité défensives humorales ? Nous allons examiner plus minutieusement cette possibilité.

En 1917, dans une courte note, je rapportai l'observation (analogue à d'autres observations faites par Azzurrini et par C. Foà) qu'on peut rencontrer le bacille du typhus dans le sang, malgré l'existence d'un pouvoir bactéricide pour ce bacille presenté par le sérum de sang du typheux. Afin d'élucider cette étrange constatation, il m'a semblé opportun d'instituer des recherches en des conditions moins artificieuses que celles classiques utilisées pour la démonstration du pouvoir bactéricide, et d'éviter, surtout, l'addition de complément de cobaye au sérum de sang humain. Mais dans mes expériences, je me suis suffisamment éloigné des conditions naturelles, soit parce que j'ai étudié le pouvoir bactéricide du sérum de sang et non du plasma, soit parce que j'ai recours à sa dilution.

J'ai conclus que malgré la présence de l'ambocepteur et du complément, il pourrait ne pas se vérifier *in vivo* les conditions pour la bactériolyse, soit parce que les antigènes et les anticorps ne se trouvent pas dans les rapports *optimales* pour la production du phènomène lié à des réactions colloïdales qui exigent toujours l'observation de rapports donnés entre les composants, soit par d'autres causes (probable sérum-résistance des germes *in vivo*, présence des substances entravant la bactériolyse) (1).

---

(1) Ces hypothèses de travail sont en rapport intime avec les suppositions avancées par d'autres AA. dans le but d'expliquer le phénomène paradoxe de Neisser et Wechsberg. On pourrait penser que la bactériolyse des germes sen-

En 1926, Lusena a repris cette série de recherches; il en perfetionné la technique et il a apporté de nouvelles données intéressantes, témoignant de l'hyperréceptivité.

Il synthétise ses observation de la façon suivante:

« Des lapins ayant atteint dans leur sang un titre fort élevé d'agglutinines par suite de quelques injections de bacilles de typhus et se trouvant en de bonnes conditions générales, devenaient facilement septicémiques immédiatement après une nouvelle injection. J'avais observé, déjà avant ceuxci, un grand nombre de ces animaux chez lesquels la dernière injection, tout en les trouvant en pleine immunité (sérologique) entrenaît la mort par septicémie foudroyante. J'ai voulu examiner la chose et j'ai pu avérer que le sérum de ces animaux était extraordinariement riche non seulement en agglutinines, mais aussi en bactériolysines, qu'il était pourvu de complément hémolytique et bactériolitique exactement comme le sérum des animaux neufs, et qu'enfin les germes isolés n'étaient pas du tout doués de cette sérumrésistance qui a été parfois observée, et qui aurait tout expliqué.

« Je vis alors que l'apparition et l'augmentation de ces anticorps (agglutinines et bactériolysines) est absolument parallèle à l'abaissement et à la disparation du pouvoir bactéricide physiologique du sang naturel qui, chez les animaux neufs, est toujours très fort, tandis qu'avec la diminution progressive des anticorps le pouvoir bactéricide se rétablissait.

« À la suite des expériences déjà mentionnées, j'ai crû de pouvoir schématiser les divers moments précédant ou accompagnant une vaccination antityphique par voie parentérale, comme suit:

« 1) immunité naturelle dans son degré physiologique;

2) absence de l'immunité naturelle;

3) immunité acquise ».

Au cours d'autres recherches sur le sang des typheux, Lusena a pu démontrer les mêmes faits, c'est-à-dire une chute constante du pouvoir bactéricide du plasma ou du sang *in toto*, rendu incoagulable moyennant l'addition de citrate de sodium.

---

sibles manque, *in vivo*, pour les mêmes causes qui agissent *in vitro* et dans les mêmes conditions. En réalité on ne comprend pas pour quelle raison on a nié, quoique non généralement, la possibilité que des phénomènes physico-chimiques se vérifient *in vivo* quand il y a toutes les conditions pour leur production. Des constatations intéressantes faites par R. Pfeiffer, Loeffler et Abel, par Pfeiffer et Friedberger plaident en faveur de cette idée. Ces AA. ont vu qu'en certains cas on peut protéger passivement les cobayes contre l'inoculation de bacilles typhiques ou de coli-bacilles, moyennant seulement de doses déterminées des antisérums respectifs. Des quantités supérieures ou inférieures aux quantités *optima* ne sont pas aptes à sauver les animaux.

Les observations vraiment intéressantes faites par Lusena dont les conclusions à propos de l'allure de l'infection éberthienne cadrent parfaitement avec celles qui se trouvent au 3ème paragraphe de mes conclusions générales (V. p. 41), ont été confirmées par Andrei, par Gori, — ce dernier A. ayant démontré la chute du pouvoir bactéricide non seulement pour le germe utilisé dans les épreuves d'immunisation, mais aussi pour ceux du groupe auquel le germe appartient — et enfin par Carminati.

Au cours d'un étude sur le phénomène paradoxe de Neisser et Wechsberg, M. Lusena a conduit une investigation sur la condition de la perte du pouvoir bactéricide normal; l'Auteur est arrivé à la conclusion qu'autant in *vivo* que *in vitro*, la présence des ambocepteurs spéciaux, aptes à se fixer sur les germes et à lier le complément mais non à produire la bactériolyse (ambocepteurs déjà admis par Levaditi) est la cause du fait dont nous nous occupons.

Rodet avait déjà rapporté des observations ayant une analogie avec celles de Lusena, mais différemment interprétées. Il avait observé qu'en immunisant des chevaux avec des bacilles typhiques, lorsqu'il inoculait des doses trop élévées, quoique bien supportées, de germes, il obtenait des sérums ne donnant la bactériolyse ni à basses ni à hautes dilutions; en revanche, les animaux immunisés moyennant de petites doses de germes, surtout si soigneusement délivrés des produits de l'autolyse, produisent des sérums doués de pouvoir bactéricide, même à des concentrations très fortes.

Rodet pense que dans les animaux traités avec des doses excessives de germes, il y a une élaboration d'anticorps spéciaux, qui entravent les anticorps bactériolytiques.

Schlemmer expose l'idée d'une possible formation de différents anticorps contre les protéines et les lypoïdes des germes; seulement ces derniers sont bactériolytiques, mais tous fixent le complément. Un surplus d'anticorps des protéines, empêche la bactériolyse.

Pandit, en traitant les animaux moyennant des hématies hétérologues, a observé, pendant les phases initiales du traitement, la production de sérums empéchant l'hémolyse à de hautes concentrations.

Gori (1930), au cours du traitement avec les hématies hétérologues a recherché les obscillations du pouvoir hémolytique du sérum des animaux et il a constaté que:

1) le sérum d'un animal ayant physiologiquement un pouvoir lytique, même considérable, envers les globules rouges d'une autre espèce animale (pigéon) perd ce pouvoir par suite du traitement parentérale, tout en ayant atteint un degré relativement élevé d'immunité sérologique (ambocepteurs hémolytiques);

2) si le sérum n'a pas de pouvoir hémolytique physiologique envers les hématies d'une autre espèce animale (sérum de lapin, hématies de pigéon) ce pouvoir hémolytique apparaîtra alors dans une première phase d'immunisation, lorsque les anticorps produits seront modiques et ensuite il diminuira et s'annullera quand ces anticorps auront atteint un taux plus élevé.

Il n'est pas possible de dire quelle est la véritable importance du phénomène de Lusena dans le mécanisme de l'hyperréceptivité. En certain cas ce phénomène peut représenter la condition du manque de défense; en d'autres, il peut même n'intervenir point de tout. *De même que, malgré la presence d'antitoxines dans le sang la dyphtérie peut apparaitre, ou qu'une immunité humorale n'est pas suffisante à empêcher les localisations, même mortelles, d'un germes dans un organe vital, rien n'empêche de penser que, le facteur prédominant de la défense étant de nature histogène, la perte plus ou moins complète des pouvoirs défensifs humoraux peut représenter une cause fondamentale de débilitations vis-à-vis des infections. Très vraisemblablement la nature, la quantité des germes inoculés, et la modalité d'administration représentent autant de facteurs de variation, aptes à préparer l'un ou l'autre mécanisme d'hyperréceptivité de même qu'elles stimulent l'installation de conditions différentes d'immunité.*

Il serait très intéressant de parvenir à établir l'index opsonique dans le plasma d'animaux ayant perdu le pouvoir bactéricide normal, et encore l'aptitude à la destruction des germes dans leurs tissus, âfin de déterminer si ces modalités de défense sont ou non parallèles à la valeur bactériolytique du sang et si elles peuvent suppléer sa diminution.

Il serait nécessaire d'établir aussi l'activité du système réticulo-endothélial, avec une analyse bien plus difficile, activité qui, sur la base de données indiciaires d'une valeur pas trop sûre, peuvent être augmentée en des conditions que l'on pourrait considérer d'hyperréceptivité.

En effet, d'après Curschmann, dans les récidives du typhus, l'apparition de la rubéole est bien plus précoce que pendant le premier attaque; on peut l'observer même entre la deuxième et la troisième journée de la maladie, et pendant cette période on constate, sur la base des recherches accomplies par Lusena (qui, en réalité, ne furent pas conduites dans le cas de récidive), la chute du pouvoir bactériolytique. Comme on sait, la rubéole tient à une phlogose avec prolifération de cellules réticulo-endothéliales, autour des bacilles nichés dans les vaisseaux lymphatiques; elle est l'expression d'une défense qui pourrait remplacer bien largement le pouvoir bactéricide du sang.

À ce point il faut ajouter quelques mots à propos de la conception de l'explication d'un phénomène. En effet qu'est-ce que signifie la phrase « augmentation de réceptivité »? A-t-elle un véritable contenu objectif,

ou est elle un des calembours par lesquels nous masquons, pour nous tromper, notre ignorance réelle des faits?

Je ne crois pas que l'augmentation de la réceptivité ne soit une conception ni plus claire ni plus incomplète de celles de réceptivité, d'immunité, de sensibilité ou d'hypersensibilité, de réaction ou d'hyperréaction, d'anaphylaxie, etc., termes ceux-ci, qui nous servent à indiquer ou l'état normal ou les modifications de l'état normal des cellules et des organismes, dues à des facteurs que, pour le moment, nous ne connaissons pas. À bien réfléchir, la conception d'hyperréceptivité, largement appuyée sur des données, se trouve au même plan de celle de l'immunité. L'hyperréceptivité, ainsi que l'immunité, est basée sur des modifications histogènes, ou sur des modifications humorales, ou bien encore sur les deux ordres de faits; l'hyperréceptivité c'est le contraire de l'immunité et elle est, comme cette dernière, mystérieuse et obscure. Rapporter les phénomènes à un fait fondamental qui, au moins pour le moment, ne peut pas être ultérieurement expliqué, ça signifie en donner l'explication.

À l'appui de l'idée de l'apparition d'un hyperréceptivité spécifique chez les porteurs de germs, on peut invoquer avec les observations citées de Peters, Topley, Dudley, d'autres faits encor, qui ont une affinité substantielle avec les faits déjà cités, quoiqu'ils appartiennent à un autre ordre.

Je rappellerai à ce propos, les observations remarquables faites par Calmette et Guérin, par Boquet et Nègre, par Dochez, Brokmann et Mayzner, observations déjà mentionnées, auxquelles on en pourrait ajouter d'autres encore.

Bastai estime que l'ingestion continuelle de bacilles de Bang inoffensifs puisse préparer l'organisme humaine pour Brucella Melitensis. Cesaris Demel fait remarquer justement que l'homme est réceptif pour une considérable série d'infection dont les germes, quand même apathogènes (ou du moins les microrganismes qui leur sont très analogues) vivent saprophytiquement sur nos muqueuses.

Le soupçon que les infections latentes puissent donner lieu à une hyperréceptivité est donc bien justifié et l'hygiéniste devra l'examiner sérieusement.

Lésions anatomo-pathologiques dans l'hyperréceptivité.

L'étude anatomo-patologique des animaux à réceptivité normale ou exagérée peut donner avec sûreté des indications précieuses sur le mécanisme de l'hyperréceptivité, même si elle ne parvient pas à résoudre le mécanisme intime de ce fait de vie.

A ce propos Redaelli a fait des recherches diligentes et soignées sur l'infection par Nocardia Sanfelicér. Dans une vaste et bien conduite

série d'épreuve l'A. a comparé les tableaux anatomo-patologiques d'animaux appartenant à des espèces très réceptives, peu sensibles et presque réfractaires à l'inoculation de *Nocardia Sanfelicei.* Chez des animaux appartenant aux espèces réceptives il a pu suivre, à travers de grandes difficultés, les lésions aprés un traitement vaccinal qui avait produit en quelques uns des sujets l'immunité et en d'autres l'hyperréceptivité. Chez ces derniers l'intervention pour la défense des éléments du système réticulo-endothélial a résultée tardive et insuffisante, tandis qu'au contraire, ce système prolifère autour des filaments de Nocardia pénétrés dans les tissus avec une rapidité croissante à fur et à mesure qu'on passe des animaux réceptifs aux animaux réfractaires. Il faut remarquer le fait observé par Redaelli — ayant une analogie extérieure au moins avec le phènomène de Lusena — que chez les animaux hyperréceptifs la lyse de quantités considérables de fragments de la streptothriché inoculée est moins prononcée que chez les animaux témoins.

Readelli n'a pas recherché si cette destruction manquée soit primitive (phénomène de Lusena) ou secondaire à des modifications des germes (adaptations aux pouvoirs défensifs sous l'influence des anticorps) ou à l'allergie du tissu réticulo-endothélial, ou enfin à d'autres facteurs. L'absence d'altérations dégénératives spéciales dans les cellules des parenchymes des animaux hyperréceptifs, ferait supposer qu'il n'y a chez eux ni hypersensibilité aux toxiques microbiens, ni hyperproduction des toxiques mêmes.

***

Avant de terminer cette étude il serait nécessaire d'examiner les rapports existant entre l'hyperréceptivité et la phase dite négative, qui est une période d'atténuation momentanée du pouvoir defensif pendant une infection, ou même en conditions physiologiques, à la suite d'une inoculation de germes propres de l'infection, même tués. Le fait que la phase négative, due surtout à l'absorption d'anticorps, est transitoire, sert à la différencier de l'hyperréceptivité avec laquelle, naturellement, elle peut s'associer.

***

Dans le but d'élucider la persistance en certains organes des états infectieux, il serait nécessaire d'examiner non seulement les modifications de l'organisme hôte, mais aussi celles des germes lesquels, en se modifiant, peuvent acquérir la propriété de vivre et de se multiplier dans un organe déterminé mieux que dans un autre quelconque du même animal; mais cette analyse exige des recherches qui n'ont été pas encore développées, de sorte que je me borne à sigaler l'opportunité de la recherche.

***

De l'examen des nombreuses recherches rapportées, il ressort que chez les animaux on peut provoquer assez facilement, moyennant le traitment avec des antigènes microbiens, un état d'hyperréceptivité vis-à-vis des germes, tandis que l'observation habituelle nous assure que la vaccination des hommes stimule les processus défensifs, c'est-à-dire confère l'immunité.

Vraiment on peut rencontrer quelques exceptions à la règle, et l'on peut citer, pour l'homme aussi, des faits d'hyperréceptivité; mais il s'agit toujours de cas rares, auxquels on peut opposer une quantité enorme de résultats contraires.

Que sont-elles les causes de cette contrapposition ?

On peut penser que la tendance à l'hyperréceptivité soit, dans l'espèce humaine, plus petite de la tendance à l'immunité, alors que chez le cobaye il arrive le contraire; mais cette supposition logique se heurte contre l'observation clinique démontrant que chez l'homme les maladies allergiques par hypersensibilité sont bien plus fréquentes que chez les animaux, et que dans le cours des maladies chroniques comme la tuberculose, l'allergie tuberculine est plus prononcée, plus persistante, plus difficile à vaincre chez l'homme que chez les animaux.

On peut penser encore que la différence entre l'apparition d'états opposés (hyperréceptivité dans les expériences sur les animaux, et immunité dans l'homme) soit plutôt apparente et causée par la diversité des conditions des hommes qui sont soumis à la vaccination et des animaux en expérience.

L'homme aussi peut présenter l'hyperréceptivité soit par suite de la vaccination, soit par suite de maladies infectieuses; la différence de son comportement en comparaison des animaux n'est pas une différence de nature, mais de degré.

Probablement la cause de l'apparition de l'immunité par suite de la vaccination dans l'homme et de l'hyperréceptivité dans les animaux à expériences, réside surtout dans le fait qu'on compare les résultats des vaccinations pratiquées à des animaux hyporéceptifs ou qui ne furent jamais sensibilisés par voie naturelle envers des germes déterminés, aux résultats de la vaccination pratiquée chez l'homme contre des infections par rapport auxquelles il est non seulement très réceptif, mais tout à fait hyperréceptif. Pour éclaircir cette expression j'affirme que je n'ai pas l'intention de signifier par elle que l'homme possède une grande réceptivité naturelle vis-à-vis de certaines infections, mais qu'ils présente un état de réceptivité exaltée à cause de la *sensibilisation silencieusement produite vis-à-vis des antigènes microbiens.*

En effet l'homme n'est pas sensible à la dyphtérie, à la scarlatine ou au typhus dès sa naissance, mais il le devient peu à peu, et j'ai justement rapporté l'observation que l'injection pratiquée à des enfants à l'âge de quelques mois et ayant une réaction de Dick et de Schick négative, moyennant des quantités appropriées de toxine dyphtérique ou scarlatineuse, rend les cutiréactions positives et confère, par cela, aux enfants traités — en conformité des données épidémiologiques — une hyperréceptivité particulière.

En outre, puisque de l'ensemble d'études qu'il est superflu de mentionner ici, nous savons qu'ils est très aisé moyennant l'inoculation d'antigènes, de provoquer dans les sujets déjà sensibilisés, un état immunitaire, nous comprenons facilement comme les hommes à vacciner se trouvent tous, plus ou moins, dans un état allergique potentiel et qu'ils élaborent sans difficulté des anticorps, en devenant immuns, tandis que la plupart des expériences rapportées ont été pratiquées sur des animaux réfractaires à des infections données, ou, du moins, jamais sensibilisés envers les agents infectieux.

Il peut se faire que la plupart des cas d'hyperréceptivité qu'on constate chez les animaux traités moyennant les antigènes microbiens, soit due non seulement aux deux causes fondamentales susdits mais encore au fait que l'injection infectante est pratiquée chez eux moyennant une dose massive de germes, tandis que la maladie naturelle est provoquée par l'introduction de très peu de germes dont la multiplication va s'effectuer graduellement. Le contact brutal, brusque, avec une grande quantité de germes, a plus de probabilité de déchainer des réactions anaphylacto-semblables que l'augmentation graduelle des microrganismes se vérifiant pendant la période d'incubation d'une infection.

En tous cas, il est incontestable que même chez l'homme peuvent survenir des faits d'hyperréceptivité et que leur fréquence est grande dans plusieurs infections et surtout dans certaines phases de quelques maladies infectieuses.

***

En se basant sur la méditation des faits réunis par cette synthèse, mon lecteur a déjà tiré les conclusions.

Aux causes prédisposantes aux maladies infectieuses, que l'on connait dépuis longtemps, on peut en ajouter une autre dont l'importance apparaît prépondérante: c'est-à-dire la sensibilisation aux antigènes microbiens soit par suite d'une infection latente, soit même à cause d'un véritable attaque d'une maladie. Conformement à une hypothèse géniale de Cesari-Demel, la sensibilisation peut-être probablement déchainée plutôt que par les germes propres des infections, par les microrgani-

smes apparentés avec ceux-ci et qui sont les hôtes communs des muqueuses.

L'influence de cette sensibilisation s'exerce parfois, outre que sur l'apparition de l'infection, aussi sur l'évolution de la maladie, dont l'allure en devient plus tumultueuse et, bien souvent, même funeste. Et desormais il me semble éprouvé que dans les récidives, dans le brusque empirement d'une maladie à marche chronique et bénigne en son ensemble, des crises d'hyperréceptivité spécifiques sont en cause, qui, en partie, sont aidées par des facteurs accidentels, comme par ex. la brusque irruption de germes dans la circu'ation par suite d'une décharge, dans le sang, d'un foyer clos on la dissémination sur une séreuse. Des modifications humorales et cellulaires que nous ne connaissons pas encore entièrement sont la cause de l'hyperréceptivité. Celle -ci est, en dernière analyse, une forme de l'allergie, locale, ou générale, analogue, dans son mécanisme de production, à l'allergie à laquelle on doit l'immunité.

Elle ne se développe pas dans tous les cas en suivant le même schéma. Parfois l'hyperréceptivité est une phase de passage de l'état naturel d'une modique défense, à l'immunité; en d'autres conditions elle subsiste très longtemps, surtout dans l'organe malade et, par là, elle est la cause première de l'évolution chronique de l'infection ou du non penchant à un résultat léthal. Probablement la nature du germe est-elle la cause première de ces différences dans le développement de l'allergie avec une chute de la défense.

L'étude de l'hyperréceptivité est, à vrai dire, à peine commencée; pour le moment plusieurs aspects du problème restent encore dans l'obscurité et l'on en a seulement une vision très incertaine.

Lorsque sa connaissance sera plus profonde et complète, elle éclaircira, sans aucun doute, la pathogénèse des infections et, par là, elle nous apprendra à les vincre, car il n'y a pas de possibilité de victoire jusqu'à ce que l'on ne connait pas les pièges des germes pathogènes.

BIBLIOGRAFIE

Andrei G., « Sul potere battericida del sangue in alcune condizioni immunitarie ». Giornale di Batteriologia e Immunologia, 1928.

Arthus M., « De l'anaphylaxie à l'immunité ». Masson, Parigi 1922.

Bastai P. e *Rotta C.*, « Sul significato clinico e biologico delle reazioni allergiche e delle agglutinazioni antimelitensi negli individui normali e nei malati di febbre ondulante ». Policlinico, sez. med., anno 35°, 1928.

Belfanti S. e *Stazzi C.*, « L'esperimento di jennerizzazione antitubercolare a Mortara ». La Clinica Veterinaria, 1906, anno 29°.

Boquet A. e *Nègre L.*, « L'infection, la sensibilisation et l'immunité dans solipèdes ». Ann. Inst. Pasteur, vol. 33°.

Bussel et *Mayzner*, « Études sur la vaccine formolée et sur la réaction variolique ». C. R. Soc. Biol., n. 6, pag. 411, vol. CIII, 1930.

Calmètte A. e *Guérin C.*, « Origine intestinale de la tuberculose pulmonaire et mécanisme de l'infection tuberculeuse ». Ann. Inst. Pasteur, 1906.

— « Recherches expérimentales sur la défense de l'organisme contre l'infection tuberculeuse ». Ann. Inst. Pasteur, 1911.

Carminati V., « Immunizzazione e potere battericida del sangue ». Boll. Ist. Sier. Mil., vol. VIII, fig. 11, 1929.

Cesaris Demel A., « Quinta comunicazione negli atti per lo studio dell'influenza », pag. 90. Stucchi e Ceretti, Milano 1919.

Charrin e *Ostrowsky*, « L'oidium albicans, agens pathogène général ». Soc. de Biol., 1896. – Citazione di *Plaut*, in *Kolle* e *Wassermann*, « Handbuch pat. Mikr. », vol. 5°, 2ª ed.

Choukevitch J., « Recherches sur le cholèra ». Ann. Inst. Pasteur, 1911.

Cooke Jean, « The relation of bacterial allergy to scarlet fever ». Riassunto in Zent. f. gesamte Hyg., vol. 22°, pag. 321, 1930.

Corpaci A., « Sulla importanza della sensibilizzazione specifica nella patogenesi delle infezioni ». Boll. Ist. Sier. Mil., 1929.

Cuboni E., « Infezione sperimentale con Spirocheta Duttoni nel coniglio e nella cavia ». Boll. Ist. Sier. Mil., 1929.

Courmont P. e *Dufour A.*, « De l'anaphylaxie dans l'évolution des maladies infectieuses ». Presse Médicale, 1911. – Contiene la citazione dei lavori precedenti di Courmont.

Daremberg, citato da *Straus*, « La tubercolose et son bacille ». Rueff e C., Parigi 1895.

Delanoë P., « Du mécanisme de l'anaphylaxie typhique ». C. R. Soc. Biol., vol. 61, 1909.

— « De l'anaphylaxie ou hypersensibilité typhique ». C. R. Soc. Biol., vol. 66 1909.

Dessy G., « Ricerche su un bacillo della pseudotubercolosi ». Boll. Ist. Sier. Mil., vol. 5°, 1925.

— « L'immunità nella streptotricosi ». Ibidem, vol. 5°, fasc. VI, pag. 309, 1926.

— « Ricerche sulla mortalità spontanea delle cavie ». La Clinica Veterinaria, 1927.

Dochez, « Rapport entre le streptocoque hémolytique et la fièvre scarlatine ». 1° Congrès International de Microbiologie: Résumés des rapports, conférances e démonstration, 1930.

Dudley, « La propagation des gouttelettes infectieuses dans les communautés à demi isolées ». Bull. Office I. Hyg., P., 1927, pag. 241.

Escallier L., « Rechute de fièvre typhoide et allergie typhique ». Thèse de doctorat. Baillière, Paris 1912.

Flexner S. e *Lewis P.*, « Experimental epidemic poliomyelitis in monkeys ». Bull. Inst. Pasteur, 1910, pag. 626.

Flexner S., *Noguchi H.*, *Amoss H.*, « Concerning survival and virulence of the microorganism cultivated from poliomyelitic tissues ». Journal of exp. med., vol. XXI, 1915.

Gerbasi M., « Sulla possibilità di sensibilizzare i bambini normali verso la tossina difterica. Comportamento in essi della reazione di Schick ». La Pediatria, pag. 636, 1930.

Gori P., « Contributo allo studio della caduta immunitaria del potere battericida del sangue normale ». Boll. Ist. Sier. Mil., pag. 551, 1929.

— « Emolisi e ambocettori emolitici ». Sperimentale, 1930, pag. 237.

Grancher et *Hip. Martin*, citato da *Straus*, « La tubercolose et son bacille ». Rueff e C., Parigi 1895.

Hauduroy P., « Sensibilisation d'animaux à certanes infections par une vaccination antibactériophage ». C. R. Soc. Biol., vol. 90, 1924.

D'Herelle e *Eliava S.*, « Sur le sérum antibactériophage ». C. R. Soc. Biol., 1921, pag. 719.

Herry, « Contribution à l'étude du rhumatisme articulaire aigu. Essais de pathogénie et de sérothérapie. Étude clinique, anatomique et expérimentale ». Boll. de l'Acad. Royale de Méd. du Belgique, tom. 28, 1914.

Hutyra e *Marek*, « Patologia speciale e terapia degli animali domestici ». Vallardi, Milano 1916.

Kraus R. e *Admiradzibi F.*, « Ueber Bakterinanaphylaxie ». Z. f. Immf. O., vol. IV, 1910. Citano lavori precedenti.

Jadassohn I., « Lepra », in *Kolle* e *Wassermann*, « Hand. path. Mikr. », vol. 5°.

Jensen K. A., « Immunitätsstudien ». Z. f. Immf., Bd. 63, 1929.

Levaditi C., « Réaction de l'organisme au cours de l'évolution des plaies streptococciques. Vaccination ». C. R. Soc. Biol., 1918, pag. 409.

— « Poliomyélite, encéphalite, herpès ». Masson, Parigi 1922.

Levaditi C. et *Lepine P.*, « L'encéphalite herpétique expérimentale du Singe ». Acta medica scandinavica, vol. 71, 1929.

Loeffler e *Abel*, « Ueber die spezifischen Eigenschaften der Schutzkorper im Blute Typhus und Coli-immuner Tiere ». C. f. Bakt. I. A., vol. 19, pag. 51.

Lusena M., « Setticemia e anticorpi batteriolitici nell'infezione eberthiana sperimentale ». Lo Sperimentale, fasc. 4°, 1926.

— « Considerazioni ed esperienze sul fenomeno di Neisser e Wechsberg ». Boll. Ist. Sier. Mil., fasc. 4°, 1926.

— « Il fenomeno della caduta immunitaria del potere battericida fisiologico verso il bacillo di Eberth nel sangue dei tifosi ». Ibidem, 1929, fasc. 11°

Lusena M. e *Rovida G.*, « Immunità locale e vaccinazione per via enterica nel tifo e paratifo ». Ibidem, 1926.

Marenghi G., « Sull'azione del siero di sangue di convalescenti di febbre tifoide sul bacillo del tifo e sul bacterium coli ». Boll. della Soc. Med. di Pavia, 1895.

Metalnikov S., « L'infection microbienne et l'immunité chez la mite des abeilles ». Masson, Parigi 1928.

Moro, « Ueber Angina punctata der Sauglinge ». M. Med. Woch., 1919, p. 275.

Much H., « Durch Leprabazille gesetzte Veränderungen beim Tiere ». M. Med. Woch., 1912, pag. 849.

Nègre L. et *Bouquet A.*, « Essais de sérothérapie d'une affection mycosique chronique. Lynmphangite épizootique des Solipèdes ». Ann. Inst. Pasteur, 1919, vol. 33.

Neill J. and *Fleming W. L.*, « Studies on ipersensitivenes to diphteria ». The Journ. of exper. med., 49, pag. 33, 1929; e Journ. of Immunology, 17, pag. 419, 1929.

Nicolle Charles, « Recherches expérimentales sur la lèpre ». Ann. Inst. Pasteur, 1906, pag. 369.

Nicolle C. et *Blaizot L.*, « Reproduction expérimentale de la lèpre chez les singes inférieurs ». C. R. Soc. Biol., vol. 69, 1910.

— « Essais de reproduction de la lèpre chez le chimpanzé et les singes inferieures ». C. R. Soc. Biol., vol. 70, 1911.

Nicolle M., « Études sur la morve expérimentale du cobaye ». Ann. Inst. Pasteur, 1906.

Nicolle M. et *Cèsari E.*, « Sensibilités insolites et hypersensibilités ». Ann. Inst. Pasteur, 1923.

Noguchi H., « Dementia paralitica und Syphilis ». Berl. Kl. W., 1913.

Nolf, citato da *Arthus* nel capitolo XIII, XIV e XV del volume citato.

Otto, « Beiträge zur Anaphylaxie und Giftüberempfindlichkeitsfrage ». Z. f. Hyg., vol. 95, 1922.

Panton P. N. and *Valentine F. C. O.*, « Staphylococcal infection and reinfection ». Riassunto in Zent. f. ges. Hygiene, vol. 21, pag. 265.

Pulido Valente, « Sur l'étiologie et la pathogénie de la paralyse générale ». Archivos do instituto bacteriologico Camara Pestana, vol. 5°, 1918.

Redaelli P., « Studi sulla nocardiasi sperimentale », parte I e II. Boll. Ist. Sier. Mil., 1928, pag. 75 e 121.

Roemer, citato da *Lloy Aycock* e *J. Kagan*, « Experimental immunisation in Poliomyelitis ». The Journal of Immunology, vol. 14, 1917.

Rodet A., « Sur l'action antibactéricide de certains sérums spécifiques ». C. R. Soc. Biol., vol. 90, pag. 1262.

Rovida G. e *Schwarz E.*, « Ricerche sperimentali sulla infezione carbonchiosa ». Lo Sperimentale, 1927, pag. 569.

Segale M., « Comunicazione negli Atti della riunione per lo studio dell'influenza », pag. 87. Stucchi e Ceretti, Milano 1919.

Segre R., « Comportamento dei bacilli della tubercolosi nella prima infezione e nella reinfezione ». Atti Società Lombarda Scienze Mediche, fasc. I, 1929.

Schlemmer, « Ueber Antikörper gegen Lipoide und Eiweisskörper im Typhusserum und die Ursache des Neisser-Wechsbergschen Phänomens ». Arb. Kais. Ges. A., Bd. 52, 1920.

Schwarz E., « Immunità locale e infezione difterica sperimentale ». Boll. Ist. Sier. Mil., 1929.

Silberschmidt W., « Esperimentelles über Lepra ». C. f. B. R., vol. 44, 119.

Swift Homer and *Boats R. H.*, « The question of sensitisation of joints with non-hémolytic streptococci ». Journ. of exper. med., vol. 38, 1923.

Tacharow, citato da *Ravenna* nel capitolo « Morva » del trattato di *Lustig*, « Malattie infettive dell'uomo e degli animali ». Vol. I, pag. 681, 2ª ed.

Thiele I. H. Embleton Dennis, « Note préliminaire sur le pouvoir pathogène et la virulence des bactéries ». Arch. de Méd. expérim. et d'an. path., vol. 27, 1914.

Topley C., « Experimental epidemiology ». The Lancet, 1926, 6-13-27 marzo. – Lavoro fondamentale, ricchissimo di bibliografia, al quale rimando.

Twort C. C. and *Craig T.*, « The pathogenicity of Johne's bacillus compared with that of other acid-fast bacilli for some of the laboratory animals ». C. f. B. O. I. A., vol. 68, 1913.

Zironi A., « Sull'attività biochimica dei batteri agglutinati ». Rend. R. Acc. dei Lincei, vol. 26, serie V, 1917.

Zironi A., « Sul valore degli anticorpi batteriolitici nella guarigione delle malattie infettive ». Pediatria, 1917, fasc. IX.

— « Fenomeno paradosso e anafilassi nelle malattie infettive ». Boll. Ist. Sier. Mil., 1920.

— « Fenomeno paradosso e reazione anafilattica nelle infezioni ». Reale Ist. Lomb. di Scienze e Lettere, 1920.

— « Idiosincrasia e fenomeno paradosso ». Nel volume « Anafilassi » dell'Ist. Sier. Mil., 1923.

— « Sulla natura della immunità ». Boll. Ist. Sier. Mil., vol. 3°, 1924.

— « Sulla natura dell'immunità: Sull'aumento specifico di recettività alle infezioni ». Ibidem, fasc. I, vol. 4°.

— « Sulla natura dell'immunità: Possibile iperrecettività specifica nei portatori di germi ». Ibidem, fasc. II, vol. 7°, 1928.

— « Sulla natura dell'immunità ». Ibidem, fasc. VIII-IX, vol. 8°, 1929.

Zironi A. e *Capone G.*, « Sulla etiologia dell'ittero infettivo castrense ». Sperimentale, 1918.

Direttore responsabile: Dr. Prof. A. Zironi.